

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO HIPERTIROIDISMO – A  
IMPORTÂNCIA DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, DA  
AVALIAÇÃO DAS FRACTURAS POR VFA (*VERTEBRAL  
FRACTURE ASSESSMENT*) E DA QUALIDADE DO OSSO POR  
TBS (*TRABECULAR BONE SCORE*)**

**Ana Paula Gouveia dos Santos Barbosa**

**Orientador: Mário Rui Guerreiro Mascarenhas**

**Co-orientador: Manuel Diamantino Pires Bicho**

**Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor em  
Medicina, especialidade de Endocrinologia**

**2018**



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO HIPERTIROIDISMO – A  
IMPORTÂNCIA DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, DA  
AVALIAÇÃO DAS FRACTURAS POR VFA (*VERTEBRAL  
FRACTURE ASSESSMENT*) E DA QUALIDADE DO OSSO POR  
TBS (*TRABECULAR BONE SCORE*)**

**Ana Paula Gouveia dos Santos Barbosa**

**Orientador: Mário Rui Guerreiro Mascarenhas**

**Co-orientador: Manuel Diamantino Pires Bicho**

**Tese especialmente elaborada para obtenção do grau de Doutor em Medicina,  
especialidade de Endocrinologia**

Júri:

Presidente: Doutor José Luís Bliebernicht Ducla Soares, Professor Catedrático em regime de *tenure* e  
Vice-Presidente do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Vogais:

- Doutor José Miguel Lourenço Aviz Miranda de Melo, Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina de Coimbra;
- Doutora Maria Helena Cardoso Pereira da Silva, Professora Associada Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto;
- Doutor Jacinto Manuel de Melo Oliveira Monteiro, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
- Doutor Manuel Diamantino Pires Bicho, Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa; (Co-Orientador)
- Doutora Maria Isabel Augusta Cortes do Carmo, Professora Associada Convidada com Agregação Aposentada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa;
- Doutora Maria João Guerreiro Martins Bugalho, Professora Associada Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

**2018**



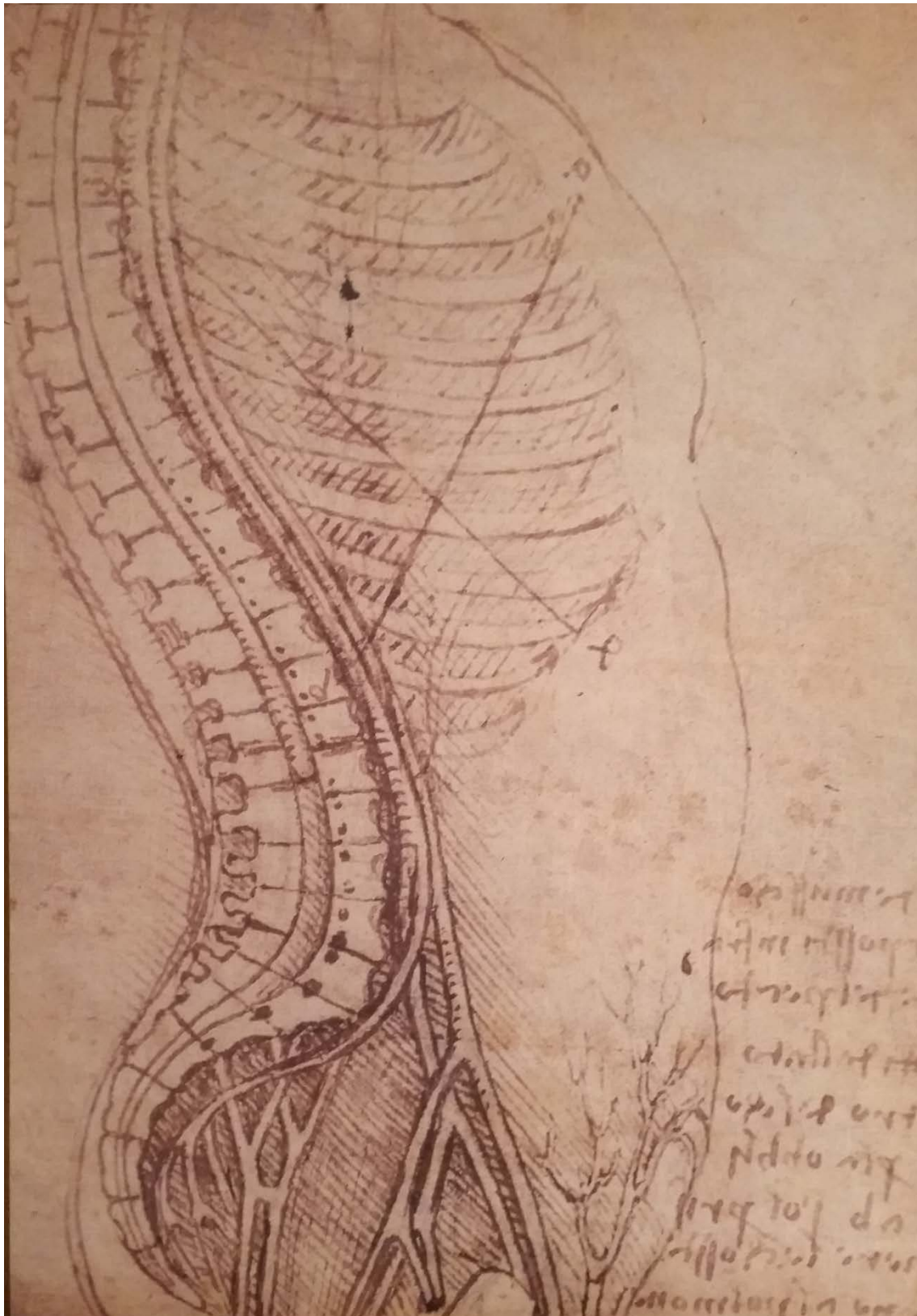
**As opiniões expressas nesta publicação são da exclusiva  
responsabilidade do seu autor**



**A impressão desta tese foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em reunião de 21 de Novembro de 2017.**







Leonardo da Vinci, 1452-1519



# ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS MAIS FREQUENTES .....</b>	<b>9</b>
<b>FUNDAMENTAÇÃO E ESTRUTURA DA TESE.....</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>1.2 FISIOLOGIA DO OSSO .....</b>	<b>17</b>
<b>1.3 DEFINIÇÃO DE OSTEOPOROSE E DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS .....</b>	<b>21</b>
<b>1.4 DEFINIÇÃO DE HIPERTIROIDISMO .....</b>	<b>44</b>
<b>1.5 CONSEQUÊNCIAS DO HIPERTIROIDISMO CLÍNICO E SUBCLÍNICO: COMPLICAÇÕES.....</b>	<b>47</b>
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>71</b>
<b>MÉTODOS.....</b>	<b>71</b>
<b>2.1 ESTATURA E PESO.....</b>	<b>74</b>
<b>2.2 DOSEAMENTOS NO SANGUE PERIFÉRICO .....</b>	<b>75</b>
<b>2.3 ABSORCIOMETRIA POR RAIO-X DE ENERGIA DUPLA (DXA).....</b>	<b>83</b>
<b>2.4 AVALIAÇÃO DE FRACTURAS VERTEBRAIS POR DXA OU VERTEBRAL FRACTURE ASSESSMENT (VFA).....</b>	<b>106</b>
<b>2.5 “TRABECULAR BONE SCORE” (TBS).....</b>	<b>113</b>
<b>2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>117</b>
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>123</b>
<b>CONTRIBUIÇÃO PESSOAL.....</b>	<b>123</b>
<b>3.1 HIPERTIROIDISMO CLÍNICO EM HOMENS COM MENOS DE 50 ANOS.....</b>	<b>125</b>
<b>3.2 HIPERTIROIDISMO CLÍNICO EM HOMENS COM MAIS DE 50 ANOS.....</b>	<b>133</b>
<b>3.3 HIPERTIROIDISMO CLÍNICO EM MULHERES NA PRÉ- MENOPAUSA.....</b>	<b>141</b>

<b>3.4 HIPERTIROIDISMO CLÍNICO EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA.....</b>	<b>157</b>
<b>3.5 HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO IATROGÉNICO EM HOMENS .....</b>	<b>171</b>
<b>3.6 HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO IATROGÉNICO EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA.....</b>	<b>181</b>
<b>3.7 HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO IATROGÉNICO EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA .....</b>	<b>191</b>
<b>CONCLUSÕES GERAIS DA TESE E CONSIDERAÇÕES FUTURAS .....</b>	<b>205</b>
<b>IMPORTÂNCIA CIENTÍFICA E CLÍNICA DA TESE.....</b>	<b>209</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>211</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>215</b>

## AGRADECIMENTOS

- Ao **Professor Doutor Mário Rui Mascarenhas**, por me ter entusiasmado a gostar do metabolismo ósseo, por me ter ensinado muito da endocrinologia do osso e do metabolismo fosfocálcico e por me ter inserido no seu grupo de investigação nomeadamente na densitometria óssea e suas técnicas associadas. Por me ter inserido na Consulta de Osteoporose Fracturária do Hospital Santa Maria, CHLN, EPE, da qual tinha sido fundador em 2007 e pioneiro em Portugal na realização desse tipo de consulta multidisciplinar. Por ter proporcionado e estimulado o trabalho com colegas nacionais e estrangeiros que trabalham na mesma área da endocrinologia, o que permitiu um intercâmbio enriquecedor do ponto de vista científico, cultural e de amizade. Por ter orientado e supervisionado constantemente todo o meu trabalho de investigação desde a sua génese até à sua conclusão.

- Ao **Professor Doutor Manuel Bicho**, por ter co-orientado o meu trabalho de investigação, pelos seus vastos conhecimentos da Genética e da Endocrinologia translacional, que continuamente enriquecia de ideias e de projectos de investigação, e por me ter sempre acolhido com amizade e empenho no seu grupo de investigação, já existente há vários anos com o Professor Mário Rui Mascarenhas.

- À **Professora Doutora Isabel do Carmo**, por ter permitido que eu integrasse o grupo de especialistas de Endocrinologia do Hospital Santa Maria, CHLN, EPE em 2010, e me ter sempre ajudado e incentivado a realizar o meu projecto de investigação.

- Ao **Professor Doutor António Gouveia de Oliveira**, pela sua constante disponibilidade para ajudar no estudo estatístico de alguns dados da tese.

- Aos **colegas do Departamento de Imagiologia** do Hospital Santa Maria, CHLN, EPE, nomeadamente a Dra. Isabel Távora, o Dr. Fonseca Santos, o Dr. Carlos Silva e o Dr. João Janeiro, por todo o apoio e disponibilidade na verificação dos relatórios das radiografias convencionais dos doentes da tese.

- Ao **Dr. David Santos Pinto**, pela disponibilidade na realização de alguns exames analíticos hormonais e ter colaborado na obtenção de bibliografia sobre os doseamentos hormonais.

- Às **Técnicas de Densitometria Óssea** da CEDML, Lda., Cátia Conceição e Angélica Quá, pela ajuda prestada no agendamento das densitometrias.

## LISTA DE ABREVIATURAS MAIS FREQUENTES

AEF - Análise do elemento finito  
CMO - Conteúdo mineral ósseo  
DXA - Densitometria bifotónica  
pDXA - Densitometria bifotónica periférica  
DMO - Densidade mineral óssea  
FRAX – Avaliação do risco de fractura (*Fracture Risk Assessment*)  
GH – Hormona do crescimento  
IGF1 – Factor de crescimento *insuline-like*  
IL-1 – Interleucina 1  
IMC - Índice de massa corporal  
ISCD - Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (*International Society of Clinical Densitometry*)  
LSC ou LSD- Diferença significativa mínima  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
OPG – Osteoprotegerina  
PTH – Hormona paratiroideia  
PTHrp - Peptídeo relacionado com a paratormona  
pQCT - Tomografia computadorizada quantitativa periférica  
QCT - Tomografia computadorizada quantitativa  
QUS - Ultra-som quantitativo  
RANK - Receptor activador do NF- $\kappa$ B  
RANKL - Ligando do RANK  
ROI - Região de interesse  
SPA - Absorciometria de fotão único  
T3 - Hormona tiroideia triiodotironina  
T4 - Hormona tiroideia tetraiodotironina  
TBS - Índice do osso trabecular (*trabecular bone score*)  
TGF- $\beta$  - Factor transformador do crescimento (*Transforming growth factor  $\beta$* )  
TNF- $\alpha$  - Factor de necrose tumoral (*Tumor necrosis factor  $\alpha$* )

TRH - Hormona libertadora de TSH ou tireoliberina

TSH - Hormona tireostimulante

TSHR - Receptor da TSH

TR $\alpha$  - Receptor tiroideu alfa

TR $\beta$  - Receptor tiroideu beta

VFA - Avaliação de fracturas vertebrais (*vertebral fracture assessment*)



## FUNDAMENTAÇÃO E ESTRUTURA DA TESE

### -Fundamentação

O hipertiroidismo, quadro clínico ou subclínico resultante do excesso de hormonas tiroideias em circulação, tem como etiologia a hiperfunção da tiróide ou a iatrogenia (por ministração de hormonas tiroideias em dose excessiva ou de outros fármacos contendo iodo).

Estudos mostram que a prevalência do hipertiroidismo em mulheres com mais de 65 anos de idade pode variar entre 5 a 15%. No hipertiroidismo subclínico, a T3 e a T4 livres estão nos parâmetros de referência para a normalidade, mas os níveis da TSH circulante estão reduzidos; surge em casos de bócio nodular tóxico ou de doença auto-imune da tiróide ou ainda da ministração exógena e em dose excessiva de hormonas tiroideias ou de fármacos contendo iodo. Nos casos de doentes tiroidectomizados por carcinoma diferenciado da tiróide, a terapêutica com hormona tiroideia faz-se em dose supra-fisiológica com o objectivo de suprimir a secreção endógena de TSH e consequentemente provocar um hipertiroidismo subclínico iatrogénico, a fim de evitar a recidiva e/ou a metastização.

As complicações do hipertiroidismo são diversas e podem variar de doente para doente; no que respeita à massa óssea estão descritas várias alterações, que vão desde anomalias do metabolismo do cálcio e da vitamina D, até acções ósseas das hormonas tiroideias e da TSH. O hipertiroidismo subclínico parece também provocar alterações na densidade mineral óssea e aumentar o risco de fracturas por fragilidade óssea.

No hipertiroidismo a absorção do cálcio está diminuída, quer pelas alterações do trânsito intestinal quer por alterações no metabolismo da vitamina D.

O excesso das hormonas tiroideias pode originar em qualquer fase da vida adulta, após a aquisição do pico máximo de massa óssea, um aumento da reabsorção óssea. A remodelação óssea sofre uma aceleração e a fase de formação óssea tem um período diminuído, o que origina uma substituição incompleta do osso que foi reabsorvido. Contudo, os mecanismos envolvidos na acção catabólica da T4 e da T3 no tecido ósseo ainda não estão completamente esclarecidos. A T3 é considerada uma reguladora importante da integridade do tecido ósseo e da formação óssea. As hormonas da tiróide também podem estimular a expressão de genes nos osteoblastos para a produção de colagénio, osteocalcina e factores de crescimento, fundamentais para a aposição óssea. Os osteoclastos contêm receptores para a T3, o que poderá estimular indirectamente a reabsorção óssea, não estando a sua mediação totalmente esclarecida. A T4 pode estimular directa ou indirectamente a actividade dos osteoclastos.

A TSH afecta a remodelação óssea ao inibir a formação e a sobrevivência dos osteoclastos e a diferenciação dos osteoblastos, pelo que se tem aventado que os valores baixos de TSH por si só, podem predispor ao aparecimento de osteoporose e fracturas.

O hipertiroidismo é uma causa frequente de osteoporose secundária. A osteoporose e o hipertiroidismo têm uma prevalência elevada em mulheres idosas, estando associadas a risco de mortalidade precoce.

Para além das modificações da densidade mineral óssea, no hipertiroidismo há um risco fracturário bastante mais elevado, sobretudo da extremidade proximal do fémur. A perda de peso e as alterações do trânsito intestinal podem contribuir para a redução da massa magra corporal, induzindo maior risco para as fracturas osteoporóticas.

Nos doentes com carcinoma diferenciado da tiróide, a ministração de hormonas tiroideias em doses supra-fisiológica pode originar efeitos laterais como disfunção cardíaca e fibrilação auricular, mas os efeitos sobre a densidade mineral óssea não são completamente conclusivos, alguns estudos apresentam resultados contraditórios; alguns autores não encontraram redução da densidade mineral óssea, enquanto outros a verificaram em maior ou menor grau; também a prevalência de fracturas não está completamente documentada. Além disso, os estudos clínicos sobre as repercussões ósseas do hipertiroidismo nomeadamente sobre densidade mineral óssea e prevalência de fracturas são relativamente escassos no sexo masculino e em mulheres antes da menopausa.

A técnica de Avaliação de Fracturas Vertebrais por DXA ou *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) permite o diagnóstico de fracturas vertebrais assintomáticas, usando as imagens laterais da coluna toracolombar obtidas na DXA; tem assim maior comodidade para o doente pois apenas realiza um exame e também tem a vantagem de utilizar uma dose de radiação inferior à da radiografia convencional. Em Portugal, o grupo de investigação liderado pelo Prof. Doutor Mário Rui Mascarenhas foi pioneiro na sua utilização, nomeadamente nesta tese.

Mais recentemente, foi descrito o Índice do Osso Trabecular ou *Trabecular Bone Score* (TBS), um índice de avaliação indirecta da microarquitECTURA óssea, que se determina pelo cálculo da análise das variações cinza de exames DXA da coluna lombar, com recurso ao método do variograma. Demonstrou-se que o TBS pode detectar diferenças entre exames de DXA com valores idênticos de DMO. Assim, para além dos factores de risco clínico e da DMO, o TBS pode também ser uma mais-valia na previsão do risco fracturário não apenas na osteoporose mas também em algumas doenças do metabolismo ósseo. No hipertiroidismo, os estudos clínicos com dados de TBS são ainda muito escassos. Em Portugal, o grupo de investigação liderado pelo Prof. Doutor Mário Rui Mascarenhas foi pioneiro na sua utilização, nomeadamente nesta tese.

## **-Objectivos a alcançar**

Avaliar em estudo transversal e de caso-controlo,

1º a densidade mineral óssea (DMO) e a composição corporal (massas corporais totais gorda e magra), assim como a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas avaliadas por *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) e o *Trabecular Bone Score* (TBS), em doentes portugueses com vários tipos de hipertireoidismo clínico (etiologia por nódulo tóxico, bócio multinodular tóxico e doença auto-imune da tiróide) e subclínico iatrogénico (por amiodarona e por hormona tiroideia em doentes tireoidectomizados por carcinoma diferenciado da tiróide) e numa população controlo do mesmo sexo e da mesma nacionalidade, saudável, com idade e estatura semelhantes.

2º comparar e correlacionar com factores de risco clínico para osteoporose e para fracturas (nomeadamente idade, sexo, menopausa, ingestão de cálcio, IMC e parâmetros analíticos, nomeadamente alguns marcadores de remodelação óssea), entre e nos grupos estudados.

3º a gravidade do hipertireoidismo conforme a função tiroideia e as concentrações da TSH no sangue periférico.

4º e tentar estabelecer um valor limite da função tiroideia para o qual possa existir perda de massa óssea e/ou densidade mineral óssea reduzida e/ou fracturas, nalgumas das populações acima referidas.

-tentar estabelecer um valor limite da DMO para o qual possa existir maior risco de fracturas vertebrais, nalgumas das populações acima referidas.

-tentar compreender se actualmente os doentes com hipertireoidismo continuam a apresentar o mesmo tipo e gravidade de complicações, nomeadamente alterações da DMO com ou sem osteoporose e/ou fracturas osteoporóticas, uma vez que com os métodos cada vez mais avançados de diagnóstico, quer o hipertireoidismo quer as suas complicações se diagnosticam mais precocemente.

## **-Estrutura da Tese**

- **No capítulo 1**, após uma introdução sobre a história das hormonas tiroideias e sua relação com as doenças da tiróide, faz-se uma breve descrição da fisiologia do osso, a definição actualizada da osteoporose e do hipertiroidismo, seguidas da descrição das consequências do hipertiroidismo nomeadamente sobre o osso.

- **No capítulo 2**, são apresentados os métodos utilizados na realização dos trabalhos da tese, com descrição actualizada das técnicas pioneiras usadas, nomeadamente do VFA e do TBS.

- **No capítulo 3**, são apresentados os resultados da investigação efectuada em 7 grupos de doentes e sempre com os dados existentes na literatura sobre a investigação em causa em cada grupo.

3.1 Hipertiroidismo clínico em homens com menos de 50 anos

3.2 Hipertiroidismo clínico em homens com mais de 50 anos

3.3 Hipertiroidismo clínico em mulheres na pré-menopausa

3.4 Hipertiroidismo clínico em mulheres na pós-menopausa

3.5 Hipertiroidismo subclínico iatrogénico em homens

3.6 Hipertiroidismo subclínico iatrogénico em mulheres na pré-menopausa

3.7 Hipertiroidismo subclínico iatrogénico em mulheres na pós-menopausa

No final são feitas as conclusões gerais da tese, assim como as considerações futuras. É ainda descrita a importância científica e clínica da tese.

# CAPÍTULO 1

## 1.1 INTRODUÇÃO

### - Perspectiva histórica

O conhecimento do bócio e do seu tratamento com algas remonta ao ano 1600 antes de Cristo, na China. No entanto, apenas em 1603 Paracelsos fez a descrição clínica do bócio e da idiotia (oligofrenia) congénita. Entre 1811 e 1813 Bernard Courtois descobriu o iodo e em 1820 François Coindet usou pela primeira vez o iodo para tratar o bócio. Em 1850, Gaspard Chatin demonstrou que o iodo das plantas prevenia o cretinismo e o bócio em regiões endémicas e Thomas Curling descreveu o cretinismo associado à ausência da glândula tiróide. Em 1878, na Sociedade Clínica de Londres, William Ord fez a primeira descrição detalhada do hipotireoidismo, enquanto em 1883 o prémio Nobel Theodor Kocher descreveu para a Sociedade Alemã de Cirurgia uma doença específica caracterizada por atraso de crescimento com baixa estatura após a remoção da glândula tiróide. (Medvei VC 1982. Braverman LE 2013. Wass JA 2011)

No lado oposto, as primeiras descrições do que hoje conhecemos como hipertireoidismo remontam a 1722, com casos clínicos que incluíam bócio, palpitações e exoftalmia. Apenas em 1835 Robert Graves reconheceu e publicou a ligação entre bócio difuso e exoftalmia e em 1840 Carl von Basedow descreveu a síndrome completa com os sintomas previamente descritos por Graves e aos quais adicionou perda de peso, diarreia, tremor, hipersudorese, amenorreia, mixedema pré-tibial e hipertrofia do tecido orbitário com exoftalmia.

Pensa-se que o termo “osteoporose” tenha sido usado pela primeira vez pelo cirurgião e patologista Jean Lobstein, por volta de 1805, ao verificar a existência de “poros” nos ossos dos cadáveres que autopsiava. Posteriormente, em 1824, o cirurgião inglês Astley Cooper introduziu o conceito de osteoporose ao verificar a relação entre massa óssea reduzida e fracturas da anca em idosos. (Cooper A 1844)

Em 1891, Friedrich von Recklinghausen, pela primeira vez, identificou a relação entre a tiróide e o esqueleto adulto ao reportar um doente com hipertireoidismo que apresentava múltiplas fracturas. (von Recklinghausen FD 1891. Delling G 1991)

Desde essa data os estudos têm mostrado progressivamente a relação estreita entre as hormonas tiroideias e o metabolismo ósseo e mineral, nomeadamente as acções dessas hormonas na biologia do osso e da cartilagem e ainda sobre a compreensão das consequências das doenças da tiróide quer a nível do esqueleto em desenvolvimento quer a nível do esqueleto adulto. Contudo, só mais recentemente se começaram a compreender os mecanismos moleculares e celulares que estão subjacentes às acções das hormonas tiroideias no osso.

## 1.2 FISILOGIA DO OSSO

### - Fisiologia do crescimento linear e maturação óssea

O esqueleto humano desenvolve-se a partir de 4 tipos de células (condrócitos, osteoblastos, osteoclastos e osteócitos), que são responsáveis pela ossificação intramembranosa (ossos do crânio) e pela ossificação endocondral (ossos longos), essenciais para o crescimento linear pós-natal e manutenção do esqueleto adulto.

As placas de crescimento epifisário localizadas nas extremidades dos ossos em desenvolvimento são formadas por várias camadas celulares nas quais os condrócitos proliferam, maturam e diferenciam, libertando factores angiogénicos que vão estimular a invasão vascular e a migração de osteoblastos e osteoclastos, originando a remodelação da cartilagem calcificada e a formação de osso trabecular. O diâmetro da diáfise dos ossos longos aumenta pela deposição osteoblástica de osso cortical por baixo do periósseo, enquanto a cavidade medular se expande em consequência da reabsorção osteoclástica na superfície do endósteo. Este processo é regulado por fenómenos de *feedback* local, de tipo autócrino e parácrino, envolvendo factores como PTHrp, GH, IGF-1, glucocorticóides, esteróides sexuais, hormonas tiroideias, citoquinas, factor de crescimento vascular endotelial, entre outros.

Todo este processo ordenado de ossificação endocondral medeia o crescimento linear até ocorrer a fusão das placas de crescimento durante a puberdade, mas todo o processo de mineralização óssea e consolidação da massa óssea continua na idade adulta até que se atinja o pico de massa óssea, o que ocorre habitualmente entre a 3ª e a 4ª décadas da vida. (Kronenberg HM 2013. Karsenty G 2002. Bonjour JP 2014).

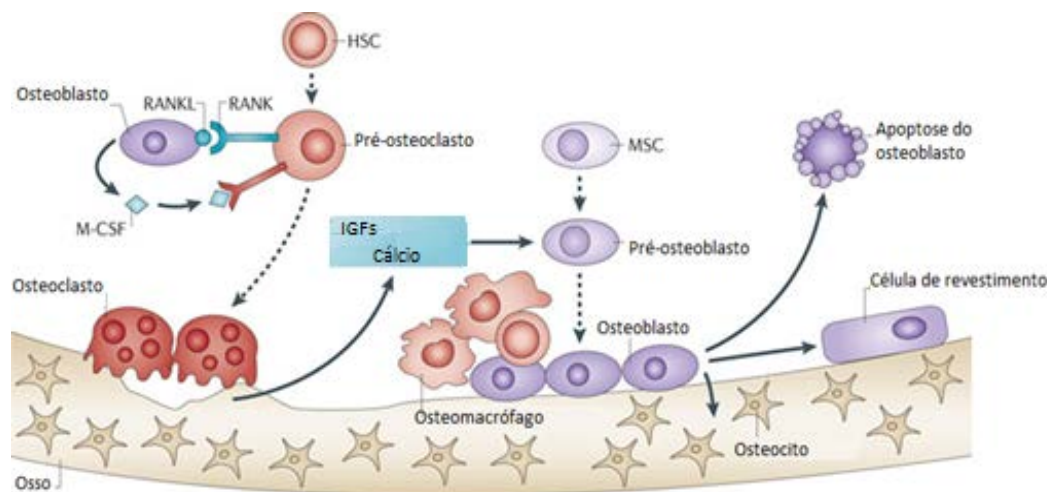
### - Fisiologia do “Ciclo de remodelação óssea”

Se até há algum tempo se pensava e se ensinava que o osso era um órgão estático com uma função apenas de suporte mecânico, nos últimos anos assistiu-se a uma verdadeira revolução científica nesta área, e actualmente sabe-se que o osso é um verdadeiro sistema hormonal, que interage com todos os outros sistemas orgânicos, desde o cérebro ao tubo digestivo, e

passando pelas gónadas. O osso produz hormonas que actuam não só localmente, como noutros órgãos e sistemas orgânicos.

A resistência e a integridade funcional do esqueleto adulto são mantidas num processo contínuo de reparação óssea denominado “ciclo de remodelação óssea” (Figura 3). (Weilbaecher KN 2011)

**Figura 3- Ciclo de remodelação óssea** (adaptado de Weilbaecher KN 2011)



Este ciclo permite a reparação constante do osso velho e com microlesões, a adaptação do osso ao *stress* mecânico e contribui para a homeostase do metabolismo mineral.

Neste ciclo basicamente participam 3 células, os osteoblastos e os osteoclastos que são regulados pelos osteócitos, a chamada “unidade multicelular básica”. Os osteócitos exercem uma constante inibição da acção dos osteoblastos e dos osteoclastos, o que permite que cerca de 95% da superfície do esqueleto adulto se mantenha quiescente. Os osteócitos, verdadeiros produtores hormonais, segregam TGF- $\beta$  que inibe a osteoclastogénese e esclerostina que inibe a via Wnt de formação óssea osteoblástica. Eles respondem às microlesões locais e aos impactos mecânicos com maior ou menor secreção, regulando assim toda a unidade multicelular. Os osteócitos e as células de revestimento ósseo exprimem citocinas osteoclastogénicas como o RANKL. Os osteoblastos produzem OPG, um receptor do RANKL que funciona como o inibidor fisiológico da sinalização RANK/RANKL. Assim, a relação RANKL/OPG determina a



diferenciação e a actividade dos osteoclastos, sendo regulada por hormonas e citocinas tais como PTH, estrogénios, glucocorticóides, TNF- $\alpha$ , IL-1 e prostaglandina E2. Após esta fase reabsortiva que dura 30 a 40 dias, há remoção de fragmentos de matriz da superfície óssea e sinais parácrinos locais activam os osteoblastos para iniciarem a formação óssea. Esta decorre nos 150 dias seguintes em que os osteoblastos segregam e mineralizam a nova matriz óssea (osteóide) para encher as cavidades reabsorvidas. Durante a fase formativa alguns osteoblastos são capturados para o novo osso sofrendo diferenciação terminal em osteócitos, que segregando esclerostina terminam a formação óssea, reiniciando um novo ciclo. (Raggatt LJ 2010. Bonewald LF 2011. Burgess TL 1999).

### **- Fisiologia da acção das hormonas tiroideias e da TSH no osso**

Desde o início da vida que o esqueleto humano é extremamente sensível às hormonas tiroideias uma vez que estas hormonas influenciam de forma muito directa o desenvolvimento ósseo e o crescimento linear e ainda a manutenção do esqueleto depois de atingida a maturidade. Assim, quer o défice quer o excesso de hormonas tiroideias vão condicionar alterações do esqueleto.

Os receptores  $\alpha$  e  $\beta$  das hormonas tiroideias (TR $\alpha$  e TR $\beta$ ) são membros de uma superfamília de receptores nucleares que actuam como factores de transcrição ligando-induzíveis, que vão regular a expressão de genes T3-alvo no núcleo. Além destes efeitos estimulantes, a T3 também tem efeitos de repressão transcricional inibindo genes alvo como os da TSH. Contudo, os mecanismos moleculares subjacentes a estes efeitos ainda não estão completamente esclarecidos. (Cheng SY 2010).

Estudos em animais de experiência geneticamente modificados mostraram que a T3 actuando no receptor TR $\alpha$ 1 tem efeitos anabólicos no esqueleto em desenvolvimento e efeitos catabólicos no esqueleto adulto.

Do ponto de vista geral, à luz dos conhecimentos actuais pode dizer-se que ainda não há certezas sobre se a T3 actua directamente na linha dos osteoclastos ou se as suas acções estimulatórias da osteoclastogénese e da reabsorção óssea são respostas secundárias a acções directas da T3 sobre osteoblastos, osteócitos, células do estroma ou outras linhas celulares da medula óssea.

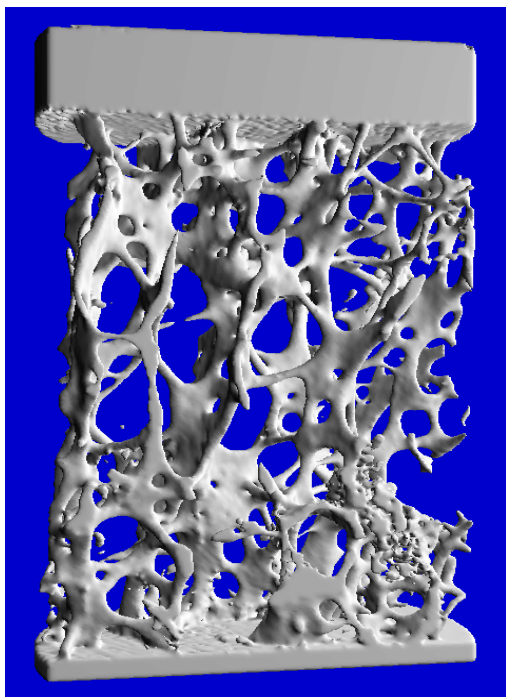
Estudos em ratas ovariectomizadas tratadas com TSH em dose intermitente, revelaram uma redução dos marcadores de reabsorção, um aumento dos

marcadores de formação e um aumento da DMO, associados a melhoria do volume ósseo, da arquitectura trabecular e da resistência do osso, mas sem relação com a dose ministrada. Outros estudos no ratinho sem receptor para a TSH (TSHr-/-), também mostraram aumento da formação óssea osteoblástica. (Sampath TK 2007. Abe E 2003).

Portanto, a TSH parece exercer uma acção no esqueleto independente das hormonas tiroideias, provavelmente como regulador negativo da remodelação óssea, contudo tal acção ainda não está completamente clarificada. (Craft AM 2013).

Apesar dos avanços efectuados na compreensão da fisiologia óssea, estão ainda por definir os mecanismos celulares e moleculares das acções da T3 e da TSH no esqueleto *in vivo*. Para tal serão necessários estudos genéticos das diversas linhas celulares ósseas assim como a determinação de genes alvo e de vias de sinalização.

### 1.3 DEFINIÇÃO DE OSTEOPOROSE E DE FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS



#### **-Definição de osteoporose**

Foi “pelas mãos” do endocrinologista americano Fuller Albright, por volta de 1930, que a osteoporose começou a ter um interesse clínico e investigacional crescente, nomeadamente a sua relação com a menopausa, uma vez que nessa data ainda se desconhecia ser uma doença metabólica do osso. Tal interesse não parou mais até aos dias de hoje, sendo inclusivé, actualmente, considerada um problema mundial de Saúde Pública, lado a lado com patologias como o cancro e as doenças cardiovasculares. (Manring 2011)

Em 1991 foi feita a primeira definição de osteoporose como uma doença sistémica do esqueleto com redução da massa óssea e deterioração da microarquitECTURA óssea, originando um aumento da fragilidade óssea e predispondo a um risco aumentado de fracturas. (Christiansen C 1991)

Posteriormente, em 2001, o *National Institute of Health* (NIH) americano actualizou a definição de osteoporose para “uma doença do esqueleto com comprometimento da resistência óssea e predispondo a um risco aumentado de fracturas, sendo a resistência óssea resultante da integração de dois factores principais: a densidade e a qualidade ósseas”. (NIH Consensus 2001)

Desde 1992 que a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconheceu a osteoporose como uma patologia bem definida e com relevância na saúde pública mundial, tendo nomeado um grupo de peritos com o objectivo de diagnosticar precocemente a doença e calcular o risco de fractura e ainda de se intervir a nível terapêutico. Foi assim que em 1994 foram publicados os critérios de diagnóstico da osteoporose para mulheres na pós-menopausa e baseados na medição da DMO por absorciometria bifotónica (DXA) (ver descrição técnica adiante) e no reconhecimento da associação inversa entre a mesma e o risco de fractura osteoporótica. Estes critérios têm sido utilizados ao longo dos anos não apenas em investigação como também na prática clínica diária. Ainda actualmente continuam a ser mundialmente aceites no diagnóstico da osteoporose (Quadro 4). (WHO Study Group 1994)

Quadro 4- Critérios da OMS para o diagnóstico de osteoporose

<b>T-score DMO</b>	<b>Diagnóstico</b>
Superior ou igual a -1	Normal
De -1 a -2,5	Massa óssea reduzida
Inferior ou igual a -2,5	Osteoporose
Inferior ou igual a -2,5 com fractura osteoporótica	Osteoporose grave

O T-score ou índice-T é o número de desvios-padrão (DP) em que a DMO do indivíduo se localiza em relação à média de uma população jovem e adulta. Foi definido que um T-score inferior ou igual a -2,5 desvios-padrão em qualquer local do esqueleto avaliado (coluna lombar, colo do fémur ou fémur total e rádio distal ou 33%) (ver descrição técnica adiante) identifica 30% de todas as mulheres após a menopausa que têm osteoporose. (WHO Study Group 1994)

Esta classificação de osteoporose define fragilidade óssea e correctamente, só deveria ser aplicada na pós-menopausa. Contudo, também tem sido utilizada em relação à fragilidade óssea das mulheres na pré-menopausa e na peri-menopausa. No homem, como não há estudos que evidenciem claramente o desvio-padrão do limiar fracturário, aceita-se que o grau de fragilidade óssea seja semelhante nos dois sexos e por isso, na prática clínica estes critérios de diagnóstico também se aplicam aos homens. (WHO Study Group 1994)

A relação entre o T-score e o risco de fractura é bastante forte, verificando-se, em grandes estudos epidemiológicos, que aos 65 anos, por cada redução de 1 desvio-padrão na DMO do colo do fémur, o risco de fractura osteoporótica em geral, aumenta 1,38 nas mulheres e 1,41 nos homens. (Johnell O 2005)

A partir desta definição de osteoporose, podem tomar-se decisões terapêuticas e de monitorização das mesmas.

Contudo, um outro aspecto importante é que a fragilidade óssea definida pelo T-score não distingue a osteoporose de outras patologias que reduzem a DMO, como por exemplo a osteomalacia, a osteodistrofia renal e o mieloma múltiplo. A osteomalacia é muito frequente após os 60 anos de idade e corresponde a um grau de fragilidade óssea intensa relacionada quase exclusivamente com os processos de envelhecimento e com o défice de vitamina D. Contudo e uma vez que a osteoporose é muito mais prevalente que as outras patologias, aceita-se o seu diagnóstico em larga escala baseado na DMO; o diagnóstico de certeza exigiria doseamentos bioquímicos e a biópsia óssea. (Watts NB 2004)

Nas primeiras décadas de vida e até aos 20-30 anos, há um predomínio da formação óssea, pelo que os ossos aumentam de tamanho e em conteúdo mineral, atingindo o chamado “pico de massa óssea”. A partir daí, a massa óssea mantém-se relativamente estável devido ao equilíbrio fisiológico existente entre formação e reabsorção ósseas; próximo da menopausa nas mulheres e dos 50-60 anos nos homens, a reabsorção óssea torna-se mais intensa originando uma redução progressiva da DMO e aumento da fragilidade do osso, que com traumatismos ligeiros, pode fracturar. Ao longo da vida vários factores podem reduzir a DMO e fragilizar o osso. (Quadro 5). (NIH Consensus 2001)

Quadro 5- Factores de Risco para DMO reduzida e fracturas osteoporóticas

<b>Factores de Risco não modificáveis</b>	<b>Factores de Risco modificáveis</b>
Idade	Tabagismo
Género (feminino)	Alcoolismo
Etnia (caucasiana)	Magreza (IMC <19 kg/m <sup>2</sup> )
Fractura da anca nos pais	Sedentarismo
Fractura de fragilidade prévia após 50 anos de idade	Deficiente ingestão de cálcio
Fármacos: corticoides; análogos GnRH; hormonas tiroideias	Hipovitaminose D
Artrite reumatoide	Quedas
Hipertiroidismo	
Hiperparatiroidismo	
Hipercortisolismo endógeno	
Síndromes de malabsorção	
Menopausa precoce	
Nefropatia crónica	
Pós-transplantação	

Mas, existem outros factores que podem contribuir para o risco de fractura, nomeadamente a geometria do osso, as microlesões, a mineralização, a remodelação óssea, a sarcopenia e o risco para quedas.

Mais de 90 % das fracturas de fragilidade ocorrem na sequência de uma queda e sabe-se que o número de quedas no ano anterior à fractura se associa a um risco aumentado de fractura. (Morrison A 2013. Ambrose AF 2015)

Assim, todos os factores que favoreçam as quedas, vão aumentar o risco de fractura osteoporótica (Quadro 6). (Ambrose AF 2013)

Quadro 6- Factores de Risco para Quedas (adaptado de Ambrose AF 2013)

<b>Factores Intrínsecos</b>	<b>Factores Extrínsecos</b>
Idade avançada	Uso de fármacos psicoactivos
Quedas anteriores	Uso inadequado de apoios de marcha (andarilho, bengala)
Fraqueza muscular	Pavimento irregular
Problemas de postura e equilíbrio	Locais mal iluminados
Hipovisão	Escadas sem apoios adequados
Hipotensão postural	Banheiras sem os apoios laterais
Medo de cair	Obstáculos nos locais de uso habitual
Patologias crónicas: demência, diabetes mellitus, parkinsonismo, incontinência, acidente vascular cerebral	

A sarcopenia tem sido definida como uma síndrome caracterizada por perda progressiva e generalizada de massa muscular esquelética e de força muscular, que se afastam do envelhecimento fisiológico e que têm como consequências a redução da mobilidade, a perda de qualidade de vida e mesmo a morte. Vários grupos de estudo têm tentado definir critérios para o seu diagnóstico, que permitam inclusivé desenvolver fármacos para o seu tratamento. (Reginster J 2015. Cruz Jentoft 2010. Cruz Jentoft 2013)



### **-Definição de fracturas osteoporóticas**

Assim, a complicação grave da osteoporose é a fractura. Uma fractura osteoporótica também denominada fractura de fragilidade define-se como a fractura que ocorre após os 50 anos de vida e que é consequência de um traumatismo de baixa intensidade, isto é, um traumatismo equivalente à queda da sua própria altura ou até inferior e que portanto normalmente não teria essa consequência. A exclusão de uma causa patológica do osso como metástase ou tumor primitivo do osso é fundamental.

Em geral, a maioria das fracturas que ocorre após os 50 anos nas vértebras, na anca, no antebraço e no humero têm como etiologia a osteoporose. As fracturas noutras localizações como costelas, ossos da perna, maléolos e pelvis podem ter outros factores contribuintes para além da osteoporose, que impliquem estudos adicionais na investigação clínica e portanto são mais difíceis de diagnosticar como sendo exclusivamente osteoporóticas. (Schousboe JT 2013. Kanis JA 2001. Melton LJ 1997. Mackey DC 2007. Stone KL 2003. Cummings SR 2002)

Depois dos 50 anos de idade há um aumento exponencial e progressivo de fracturas osteoporóticas, devido principalmente ao envelhecimento das várias populações por todo o mundo; na realidade, existe uma forte associação entre a idade e a fractura osteoporótica, e as diferenças nas taxas de fractura que se verificam entre os vários países do mundo parecem explicar-se por um lado pela diferente longevidade das populações e por



outro pelo respectivo progresso socio-económico. (Cummings SR 2002; Kanis JA 2012)

Dados oficiais da União Europeia de 2010, reportaram a ocorrência de cerca de 3,5 milhões de novas fracturas osteoporóticas por ano na Europa, com um aumento previsto de 28% em 2025 atingindo os 4,5 milhões. (Hernlund E 2013)

A morbilidade das fracturas osteoporóticas é muito variável, de acordo com a sua localização. Enquanto as fracturas vertebrais são frequentemente assintomáticas, as da anca necessitam praticamente sempre de tratamento cirúrgico. As fracturas da anca, que têm uma incidência exponencial após os 70 anos de idade, são as mais graves em termos de sequelas físicas e psicológicas pois muitas vezes o doente fica dependente da ajuda de terceiros para efectuar as suas actividades de rotina diária, mesmo as mais básicas; sabe-se que apenas cerca de 50% destes doentes conseguem atingir uma recuperação funcional semelhante à que tinham antes da fractura. Estas fracturas têm a mais elevada taxa de mortalidade, que está agravada em homens e nos mais idosos. Estima-se que ocorram 740.000 mortes por ano em todo o mundo associadas à fractura da anca. (Hagino H 2009. Peasgood T 2009. Haentjens P 2010)

Estudos recentes na população masculina mostraram que a perda de massa óssea na anca é um factor de risco para mortalidade que não é explicado por alterações de peso ou de actividade física ou por co-morbilidades. (Cawthon PM 2017)

As fracturas do antebraço distal, chamadas fracturas de Colles, têm um aumento da incidência entre os 50 e os 60 anos de idade, podendo originar dor e perda de função, mas a sua recuperação habitualmente não se associa a excesso de mortalidade. (Bliuc D 2009)

Quanto às fracturas vertebrais, surgem mais precocemente, desde os 50 anos, com uma curva decrescente nos mais idosos; podem ser assintomáticas originando cifose progressiva e redução da estatura ou associar-se a dorsalgia/lombalgia. Cerca de um terço dos doentes não tem conhecimento das fracturas vertebrais nem tem o diagnóstico radiológico das mesmas. A cifose grave, ao reduzir a expansão do tórax, pode agravar patologias cardio-respiratórias prévias e provocar depressão. (Silverman SL 1992. Felsenberg D 2002)

## **-Factores de Risco de Fractura**

A DMO diminuída é um dos mais importantes factores de risco para as fracturas de fragilidade, sendo determinada por imensos factores que vão desde os genes, ao género, até factores de estilo de vida como ingestão de cálcio e actividade física. Contudo, outros factores, independentemente da DMO, podem influenciar o risco de fractura (Quadro 6).

Um dos factores de risco mais importante para a ocorrência de uma fractura é a existência de uma fractura osteoporótica prévia, independentemente do valor de DMO.

Por exemplo relativamente às fracturas vertebrais, sabe-se que quanto maior o seu número, maior o risco de futuras fracturas vertebrais. Num estudo randomizado e controlado de cerca de 2700 mulheres, 19% das que tinham uma fractura vertebral sofriam uma nova fractura vertebral no ano seguinte. (Lindsay R 2001)

A estratégia de prevenção de fracturas tem-se baseado classicamente na medição da DMO por DXA e classificação da mesma segundo os critérios da OMS; assim os doentes com o diagnóstico densitométrico de osteoporose poderão ser considerados para tratamento com fármaco anti-osteoporótico, enquanto aqueles que têm diagnóstico densitométrico normal ou de massa óssea reduzida (e na ausência de fractura de fragilidade) farão apenas medidas preventivas sobre o estilo de vida sem considerar o tratamento farmacológico. (WHO Study Group 1994)

Contudo, tem sido verificado que muitos doentes fazem fracturas de fragilidade mas têm valores densitométricos fora do limiar osteoporótico. Além disso, alguns factores de risco clínico importantes são independentes da DMO, como por exemplo a existência de fractura prévia e a história de fractura da anca nos pais.

Baseado nestes factos, em 2008, o Centro para Doenças Ósseas Metabólicas de Sheffield no Reino Unido, em colaboração com a OMS, desenvolveu uma ferramenta destinada a calcular o risco de fractura osteoporótica a 10 anos e que foi denominada *Fracture Risk Assessment* (FRAX). Esta ferramenta é um algoritmo que, baseado em factores de risco clínico como idade, IMC, antecedentes pessoais de fractura osteoporótica, história de fractura da anca nos pais, tabagismo, alcoolismo, corticoterapia, artrite reumatoide e causas secundárias de osteoporose, faz um cálculo da probabilidade de fractura nos 10 anos seguintes. Todos estes factores mostraram ter um valor altamente preditivo de fractura, mas esse valor tem um impacto diferente conforme se considera ou não os valores da DMO. (Kanis JA 2007)

Este algoritmo teve tal impacto a nível mundial que foi disponibilizado *online* e em diversos países após ter sido feita a sua aferição para as taxas de mortalidade e para a epidemiologia das fracturas específicas de cada país, incluindo Portugal. (Figura 2).

Figura 2 – FRAX português *online*

**FRAX<sup>®</sup> Instrumento de Avaliação do risco de fratura da OMS**

Inicial Instrumento de cálculo Gráficos de papel FAQ Referências Português

**Instrumento de cálculo**

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

País: Portugal Nome/ID: A respeito dos fatores de risco

**Questionário:**

- Idade (entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento  
Idade: Data de nascimento: A: M: D:
- Gênero ☐ Masculino ☐ Feminino
- Peso (kg)
- Altura (cm)
- Fratura prévia ☐ Não ☐ Sim
- País com Fratura de quadril ☐ Não ☐ Sim
- Tabagismo atual ☐ Não ☐ Sim
- Glicocorticóides ☐ Não ☐ Sim
- Artrite reumatóide ☐ Não ☐ Sim
- Osteoporose secundária ☐ Não ☐ Sim
- Álcool 3 ou mais unidades/dia ☐ Não ☐ Sim
- Densidade óssea do colo do fêmur (g/m<sup>2</sup>)  
Selecionar densidade óssea Limpar Calcular

**conversão do peso**  
libras → kg Converter

**conversão da altura**  
polegadas → cm Converter

**00031194**  
Indivíduos avaliados para risco de fratura desde 1 de junho de 2011

A partir daqui, foi possível definir um nível de risco que justifique ou recomende uma investigação mais precisa da situação clínica ou uma intervenção terapêutica, portanto independente do diagnóstico. Por exemplo, em 2008, a *National Osteoporosis Foundation* (NOF) americana, recomendou o tratamento farmacológico para todos os que tivessem uma probabilidade de fratura aos 10 anos superior ou igual a 3% para a anca ou superior ou igual a 20% para qualquer outra fratura osteoporótica *major*. Entretanto outros países também definiram as suas recomendações baseadas nos limiares de intervenção do FRAX. (Tosteson AN 2008)

## **-Fracturas osteoporóticas em Portugal**

Existem alguns estudos sobre a incidência e a prevalência de fracturas osteoporóticas em Portugal.

Um estudo epidemiológico da incidência de fracturas da anca no período de 2000 a 2002 baseado em dados do registo nacional de altas hospitalares mostrou ser 154-572/100.000 mulheres ano e 77-232/100.000 homens ano. (Pina MF 2008)

Dados da Direcção Geral de Saúde apontam para um aumento progressivo de fracturas da anca de 5.600 em 1989 para 9.523 em 2006. O cálculo do total de fracturas em 2006 foi 40.000. (Circular DGS)

Relativamente à morbi-mortalidade destas fracturas, um estudo propectivo efectuado no Centro Hospitalar do Alto Minho em 2007, encontrou uma mortalidade global aos 12 meses após o internamento por fractura da anca de 26,8%, sendo 48,3% em homens e 22,2% em mulheres. (Costa JA 2009)

A Direcção Geral de Saúde publicou em 2010 as normas de orientação clínica sobre requisição de DXA e em 2011 as normas de orientação clínica sobre o tratamento da osteoporose em Portugal. Essas normas consideram a DXA o exame mais importante para o diagnóstico e para a decisão terapêutica. Os factores de risco clínico são também considerados, sendo classificados como *major* (idade, fractura prévia, pais com fractura da anca, etc.) e *minor* (tabagismo, alcoolismo, artrite reumatoide, etc.). Está indicado requisitar a DXA quando existe um factor de risco *major* ou dois factores de risco *minor*. O tratamento farmacológico deve ser considerado quando o T-score é inferior a -2,5 ou quando está entre -1,0 e -2,5 com factores de risco *major* e ainda quando há antecedentes de fractura de fragilidade prévia. Apesar das normas de 2011 fazerem referência ao FRAX, não fazem nenhuma recomendação prática da sua utilização. (Direcção Geral da Saúde, NOC 2010 e NOC 2011)

### **-Medição da DMO e risco de fractura**

A importância clínica de se medir a massa óssea está no facto de a DMO ser o melhor predictor do risco de fractura; de facto, a medida da massa óssea é um indicador muito mais poderoso do risco de fractura do que por exemplo a determinação do colesterol como indicador do risco de enfarte do miocárdio. (Cummings SR 1993. Hui SL 1988. Black DM 1992)

Os estudos epidemiológicos indicam que o risco global de fractura, representada pela medição da massa óssea, é de 60 a 70%. (Ross PD 1993. Ross PD 1998)

Os outros predictores independentes de fractura são relativamente conhecidos nomeadamente os factores de risco clínico tais como a idade, a história de fractura prévia, a história de fractura da anca nos pais, um baixo peso, entre outros. Em conjunto, o perfil de risco do indivíduo pode ser determinado com uma certa exactidão desde que se conheça a DMO. (Blake GM 1998. Miller PD 1999)

O risco de fractura é independente da DMO medida numa região específica do esqueleto. Em relação a uma vértebra lombar, para se conhecer o risco que um indivíduo tem de a fracturar é necessário a DMO da coluna lombar; após um ajustamento para a idade, a diminuição de 1 DP na DMO do colo do fémur está associado com um aumento do risco de fractura em 2,5 vezes. (Blake GM 1998)

### **- Importância da DXA na monitorização da terapêutica**

A medição da massa óssea é indispensável para o diagnóstico precoce da osteoporose. O reconhecimento precoce desta doença, antes da primeira ou da próxima fractura, implica uma intervenção terapêutica. Esta intervenção visa a redução de novos eventos, ou seja, de novas fracturas.

A terapêutica com anti-reabsortivos (por exemplo estrogénios, SERMs, bisfosfonatos) origina uma inibição da actividade osteoclástica e portanto da reabsorção óssea. Contudo, a formação óssea inicial mantém-se, o processo de remodelação óssea continua, e cerca de um ano após a utilização destes fármacos, há um reequilíbrio da remodelação óssea. Portanto a remodelação óssea transitória parece ser uma resposta positiva ao fármaco no primeiro ano depois do início do tratamento, com um nivelamento ou diminuição da densidade mineral óssea a partir do segundo ano.

Assim, uma razão importante para sermos cautelosos na interpretação do aumento da DMO com estes fármacos relaciona-se com a microarquitECTURA do osso. Os osteoclastos reabsorvem a cavidade óssea nos estádios iniciais da remodelação óssea, mas se a cavidade for grande e as trabéculas forem demasiado finas em algumas situações, o desenvolvimento da cavidade será o evento final que precede uma fractura da trabécula; se essas fracturas ocorrerem repetidamente a vértebra vai colapsar e uma vértebra fracturada tem uma DMO aumentada. Portanto, a DMO é importante mas a altura da vértebra não tem menor importância. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Sowers MF 1997. Baran DT 1997. Levis S 1998. Blake GM 1998. Bonnick SL 1998. Faulkner KG 2001. Parfitt AM 1993)

Vários estudos iniciais por exemplo do alendronato de sódio e do risedronato demonstraram que há um aumento acentuado da massa óssea associado à redução significativa da incidência da primeira fractura ou de nova fractura, sugerindo que a medição da massa óssea é um bom marcador para monitorizar o objectivo da terapêutica da osteoporose, que é evidentemente a redução de fracturas. (Tonino RP 2000. Reginster J-Y 2000. McClung M 2001. Black DM 1996. Hochberg MC 1998)

Contudo, sabe-se, nomeadamente através dos resultados de estudos epidemiológicos de grande dimensão realizados na Europa e nos Estados Unidos (EPIDOS e SOF) que as modificações na massa óssea apenas contam, em parte, para a redução da incidência das fracturas e portanto será também importante monitorizar a resposta terapêutica com os marcadores de remodelação óssea. (Garnero P 1996. Cummings SR 1998)

Poderá também ser importante efectuar avaliações seriadas de DMO quando se pretende avaliar uma eventual perda de massa óssea que implique o início de um tratamento anti-osteoporótico.

A repetição da DMO deverá ser feita caso a caso de acordo com a patologia subjacente. Contudo e no geral, para monitorizar uma terapêutica considera-se adequado o intervalo de um ano. Nos casos de tratamento com corticosteroides ou com inibidores de aromatase, o intervalo poderá ser encurtado. (ISCD 2017)

### **- Avaliação de Fracturas Vertebrais por DXA ou *Vertebral Fracture Assessment* (VFA)**

O VFA é uma técnica de diagnóstico das fracturas vertebrais prevalentes e incidentais, que usa as imagens laterais da coluna toracolumbar obtidas na realização da DXA.

O reconhecimento de fracturas vertebrais prevalentes é muito importante porque pode melhorar significativamente toda a abordagem terapêutica dos doentes com osteoporose. As fracturas vertebrais, marcadores de fragilidade óssea, são das mais frequentes na osteoporose e sua presença prevê a ocorrência de futuras fracturas osteoporóticas não só na coluna vertebral como na anca, no punho e no restante esqueleto. Uma fractura vertebral aumenta o risco de nova fractura vertebral em cerca de 3-10 vezes. Na realidade, a presença de uma fractura vertebral é um preditivo de futura fractura mais importante que a própria DMO avaliada por DXA. Condiciona uma morbilidade de intensidade variável e inclusive uma mortalidade mais precoce em relação à expectável para a população em geral. (Black DM 1999. Siris ES 2007. ISCD 2017)

Além disso, cerca de 69-70% dos doentes com fracturas vertebrais não tem conhecimento da sua presença, por um lado porque muitas vezes são assintomáticas (não dão quadro algico), originando apenas uma cifose progressiva, ou porque os seus sintomas são interpretados como sendo outra patologia, e por outro porque não são devidamente avaliados em termos de imagiologia esquelética. Ocorrem principalmente em doentes que na avaliação densitométrica (DXA) têm um diagnóstico de massa óssea reduzida relativamente a doentes com o diagnóstico densitométrico de osteoporose. Cerca de 10 a 28% das mulheres com 65 ou mais anos e sem osteoporose na DXA, tem uma ou mais fracturas vertebrais prevalentes. Portanto, o VFA associado à densitometria pode conduzir a um risco estimado de fractura prevalente suficientemente importante para alterar uma recomendação terapêutica prévia. Também relativamente ao seguimento dos doentes a fazer tratamento anti-osteoporótico, é um método importante de detecção de novas fracturas vertebrais (incidentais), ao efectuar a comparação com os exames anteriores. Nos doentes a efectuar tratamento sistémico crónico com corticosteroides, a incidência de fracturas vertebrais é elevada em todas as faixas etárias, pelo que o VFA é um método a utilizar para o seu diagnóstico e seguimento. (Fink HA 2005. Schousboe JT 2006. Kanis JA 2004)

Um importante estudo prospectivo de 10 anos no Japão, efectuado em cerca de 600 mulheres após os 50 anos de idade, encontrou 92 novas fracturas vertebrais diagnosticadas por VFA. (Iki M 2014)

#### -Indicações do VFA

Segundo a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD), está indicada a sua realização quando o T-score é inferior a -1,0 e co-existem uma ou mais das seguintes situações:

- mulheres com 70 ou mais anos e homens com 80 ou mais anos.
- redução na estatura superior a 4 cm.
- fractura vertebral prévia informada pelo próprio, mas não documentada em exame de imagem.
- tratamento com corticosteroides equivalente a 5 mg ou mais de prednisolona por dia e por 3 ou mais meses (ou equivalente).

Nalguns casos, é importante vigiar as fracturas vertebrais utilizando outro método imagiológico complementar ao VFA, nomeadamente quando se detectam 2 ou mais deformidades de grau 1 na ausência de deformidades de grau moderado ou grave (graus 2 e 3), quando há lesões vertebrais de etiologia não benigna incluindo doentes com patologia oncológica diagnosticada, quando há dúvidas na identificação de vértebras (entre L4 e T7) ou de fracturas e quando existem lesões vertebrais escleróticas ou líticas que não são sugestivas de osteoporose.

O diagnóstico das fracturas deve ser efectuado por avaliação visual com estabelecimento do grau e gravidade, sendo o Método Visual Semiquantitativo de Genant o recomendado na prática clínica para o diagnóstico das fracturas vertebrais pelo VFA. A morfometria isolada não está validada de modo a que se possa recomendar para fazer um diagnóstico e tomar uma decisão terapêutica. (ISCD 2017)

Tem existido alguma controvérsia sobre a existência de evidência científica que demonstre que doentes com fractura vertebral e com DMO acima do limiar de tratamento para o país em causa possam beneficiar do tratamento anti-osteoporótico; contudo, também parece que doentes com fractura vertebral prevalente independentemente da sua DMO poderiam ter melhoria do risco fracturário com a terapêutica anti-osteoporótica. Também tem havido discussão sobre a inclusão das fracturas vertebrais detectadas por



VFA na ferramenta de cálculo de risco FRAX (ver acima) pois esta ferramenta, na versão actual, não considera nem o local, nem o número nem o grau de fractura e portanto poderá subestimar o risco fracturário. (ISCD 2017. Donaldson MG 2009. Leslie WD 2009)

### **- Índice do Osso Trabecular ou *Trabecular Bone Score* (TBS)**

O Índice do Osso Trabecular ou *Trabecular Bone Score* (TBS) é um índice quantitativo que qualifica o estado da microarquitECTURA óssea de forma não invasiva, e que foi desenvolvido em 2006 por especialistas em densitometria e em microarquitECTURA óssea.

Avalia-se no osso trabecular das imagens da coluna lombar obtidas na DXA e correlaciona-se positivamente e fortemente com o número de trabéculas e com a sua conectividade e negativamente com o tamanho médio dos espaços entre as trabéculas. O TBS da coluna lombar, tal como a DMO, é uma variável que depende da idade. Entre 30 e 45 anos não sofre grandes variações, mas após os 45 anos diminui progressivamente (tal como a DMO) em ambos os sexos embora de forma mais marcada nas mulheres. (Simonelli C 2014)

### **TBS e Risco de Fractura**

Como sendo um índice que avalia a microarquitECTURA óssea, o TBS foi desenvolvido para ir mais além da DXA em termos de avaliação do risco fracturário; assim, para além dos factores de risco clínico (como a idade, o género, a etnia, a existência de fractura prévia ou de fractura da anca nos pais) e da DMO, o TBS pode também ser uma mais-valia na previsão do risco fracturário não apenas na osteoporose mas também em algumas doenças do metabolismo ósseo. Admite-se que poderá ser ainda mais sensível que a DMO na identificação de casos de osteoporose secundária como hiperparatiroidismo, adenomas suprarrenais com hipercortisolismo subclínico e iatrogenia. (Bousson V 2012. Silva BC 2014. Leib E 2014)

Num estudo retrospectivo de caso-controlo Leib e col. mostraram que homens com fracturas de fragilidade tinham valores de TBS mais baixos do que homens sem as mesmas, no entanto não ficou clarificado que existisse uma relação causal directa entre TBS e risco fracturário. (Leib E 2014)

Em vários estudos transversais e prospectivos, valores mais baixos de TBS têm sido associados a um risco fracturário mais elevado. O TBS tem sido associado ao risco de fractura osteoporótica vertebral, da anca e *major* em mulheres após a menopausa e ao risco de fractura osteoporótica da anca e *major* em homens com mais de 50 anos. Está ainda associado ao risco de fractura de fragilidade *major* em mulheres após a menopausa com Diabetes Mellitus tipo 2. (ISCD 2017. Harvey NC 2015)

O maior estudo publicado sobre TBS foi realizado no Canadá na província de Manitoba e incluiu cerca de 30.000 mulheres após a menopausa; verificou-se que ao fim de 5 anos o TBS conseguiu prever as fracturas *major* incidentais (cerca de 1600 fracturas vertebrais e da anca) de forma perfeitamente sobreponível à DXA e que a combinação dos dois parâmetros conseguia melhores resultados nessa previsão do que cada um deles separadamente; além disso, a correlação entre TBS e DMO era fraca, com  $r=0,32$ , mostrando que avaliam diferentes propriedades do osso. (Leslie WD 2005. Leslie WD 2007)

Também num estudo prospectivo de 10 anos no Japão efectuado em cerca de 600 mulheres após os 50 anos de idade, foram documentadas 92 novas fracturas vertebrais por VFA, verificando-se um aumento da taxa de fracturas do maior para o menor score de TBS, independentemente da DMO. (Iki M 2014)

O estudo OFELY em França e o estudo europeu multicêntrico OPUS mostraram que o TBS era preditivo de fracturas incidentais e a sua capacidade preditiva aumentava quando associado aos dados da DMO. (Boutroy S 2013. Briot K 2013)

Os estudos apontam para que o TBS tenha um efeito independente da DMO mas de magnitude suficiente que permita em conjunto com a DMO aumentar a estratificação do risco fracturário.

### TBS e osteoporose secundária

O hiperparatiroidismo primário tem sido alvo de estudos de TBS que têm revelado valores mais baixos em comparação com os controlos e associação a aumento do risco de fracturas vertebrais mesmo após ajuste para idade, género, IMC e DMO da coluna lombar. Inclusivé no grupo de doentes que fizeram paratiroidectomia curativa, 24 meses depois o Z-score médio de TBS tinha aumentado significativamente, enquanto no grupo não operado o TBS

continuou a diminuir mas sem significado estatístico. (Romagnoli E 2013. Eller-Vainicher C 2013)

Também na Diabetes Mellitus tipo 2, vários estudos têm mostrado que os valores de TBS se encontram nos scores mais baixos; além disso, existe um risco aumentado de fracturas, mas os valores de DMO são mais elevados que os de mulheres após a menopausa, mostrando que a DMO não é um bom preditivo de fracturas nestes doentes. Por exemplo o estudo de Kim e col. realizado em homens e mulheres após a menopausa com Diabetes Mellitus tipo 2, mostrou que o TBS era inferior mas a DMO era superior nos diabéticos em comparação com os não diabéticos, e que o TBS se correlacionava negativamente com a hemoglobina glicosilada e com a glicemia e a insulinemia de jejum. (Kim JH 2015)

Também o estudo de Leslie e col. mostrou que em mulheres diabéticas com mais de 50 anos de idade, o TBS se encontrava no terço inferior e era preditivo de fracturas incidentais. (Leslie WD 2013)

Um estudo que comparou doentes com acidentalomas da suprarrenal com hipercortisolismo subclínico com doentes com acidentalomas da suprarrenal sem hipercortisolismo e com controlos, verificou valores de DMO e de TBS mais baixos no grupo do hipercortisolismo subclínico e que o TBS previa fracturas incidentais durante um seguimento de 40 meses independentemente da idade, do IMC e da DMO. (Eller-Vainicher C 2012)

Em casos de iatrogenia por corticosteroides, os doentes medicados cronicamente com estes fármacos têm maior incidência de fracturas vertebrais e fracturam com valores de DMO mais altos que as mulheres após a menopausa, nomeadamente na coluna lombar. Isso mostra que existem repercussões a nível da estrutura óssea. Estudos controlados em doentes com artrite reumatoide e com esclerose sistémica mostraram que valores mais baixos de TBS estavam independentemente associados com a dose diária do fármaco. (Koumakis E 2014)

A osteoartrite é uma patologia da coluna vertebral que, devido à presença de calcificações, pode elevar falsamente os valores de DMO. Alguns estudos têm mostrado que, contrariamente ao que acontece com a DMO, as leituras de TBS não são tão afectadas pela presença nem pela gravidade dessas alterações degenerativas, incluindo a sua evolução ao longo do tempo. (Dufour R 2013. Kolta S 2014. Yoshida K 2014. Breban S 2012)

## TBS integrado no FRAX

Num grupo de mulheres do estudo Manitoba, verificou-se que o TBS da coluna lombar era um preditivo significativo de fractura osteoporótica *major* após ajuste para os factores de risco clínico significativos e para a DMO do colo do fémur; o TBS baixo (percentil 10) aumentava o risco de fractura 1,5 a 1,6 vezes relativamente ao TBS alto (percentil 90), após ajuste para a mortalidade, para as várias faixas etárias e para os vários T-scores do colo do fémur; A análise no grupo de homens apresentou resultados semelhantes.

Assim, os vários estudos têm mostrado a utilidade do TBS usado em associação com o FRAX e com a DMO para calcular a probabilidade de fractura osteoporótica em mulheres após a menopausa e em homens idosos. (ISCD 2017. Harvey NC 2015)

Tendo em conta estes dados, os grupos de investigação actual nesta área estão a tentar desenvolver um factor de ajuste computadorizado que altere as probabilidades calculadas pelo FRAX ao introduzir dados de TBS na ferramenta de cálculo. No futuro, a re-classificação do risco com os dados de TBS poderá alterar as decisões terapêuticas principalmente nos casos “borderline”. As indicações actuais são que o TBS não deverá ser usado isoladamente para avaliar a indicação de efectuar ou não tratamento anti-osteoporótico. (ISCD 2017. Harvey NC 2015)

## TBS e monitorização do tratamento anti-osteoporótico

Também vários estudos têm avaliado as variações do TBS antes e após o tratamento com bisfosfonatos, denosumab, raloxifeno, calcitonina, teriparatida, testosterona e ainda em mulheres com carcinoma da mama a efectuar tratamentos com tamoxifeno e com inibidores da aromatase. No geral, e dado a diversidade dos estudos, as conclusões são que há uma tendência para aumentos (melhorias) dos valores de TBS com os tratamentos que aumentam a DMO, mas a dimensão da variação do TBS é inferior à da variação da DMO. Também não está clarificado se essa variação com o tratamento afecta e em que magnitude o risco fracturário. Questiona-se assim actualmente a utilidade do TBS na monitorização dos tratamentos anti-osteoporóticos e portanto o seu papel na previsão do risco fracturário após os mesmos. (Harvey NC 2015. Watts NB 2015. Watts NB 2004)

São indicações actuais da ISCD que o TBS não deve ser usado isoladamente na monitorização do tratamento com bisfosfonatos. (ISCD 2017)

## - Outras Técnicas de Medição da Massa Óssea

Actualmente a DXA central é considerada a técnica de referência para a medição e monitorização da DMO, em virtude da reduzida exposição às radiações, grande precisão e exactidão, com validação importante na previsão do risco fracturário. (Mazess RB 1990)

Existem, no entanto, outras técnicas para a determinação da DMO, nomeadamente ultra-sons (QUS), radiografia simples convencional, absorciometria por fotão único (SPA), tomografia quantitativa computadorizada (QCT), tomografia quantitativa computadorizada periférica, etc.

É importante reconhecer que a DMO medida por diferentes técnicas não é directamente comparável. Além disso, não se podem utilizar os T-scores para classificação diagnóstica da OMS pois esses foram baseados nos obtidos por DXA e não por outras técnicas.

Contudo, estas técnicas devem sempre ser validadas em grandes populações baseadas em estudos longitudinais, para a previsão do risco fracturário. O CMO determinado por SPA, DXA, QCT e ultra-sons parecem possuir o mesmo poder predictivo para eventuais futuras fracturas osteoporóticas. A correlação entre as diferentes técnicas é modesta. Para estudos clínicos é aconselhável medir a massa óssea em pelo menos dois locais diferentes do esqueleto. As medições em locais com relevância biológica (ou seja, a coluna lombar no caso de osteoporose vertebral) têm prioridade. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Bonnick SL 1998)

A técnica dos **Ultra-sons Quantitativos (QUS)** é uma tecnologia de radiação não-ionizante que utiliza as diferenças na absorção dos ultra-sons pelos vários tecidos orgânicos para produzir contraste e contorno de imagens. O único local do esqueleto validado para uso clínico na osteoporose é o calcanhar. Esta técnica não mede a DMO mas permite prever fracturas de fragilidade na anca, nas vértebras e o risco fracturário global em mulheres após a menopausa, e na anca e todas as fracturas não vertebrais em homens após 65 anos de idade, independentemente da DMO obtida na DXA central. Sempre que possível, esses dados devem ser conjugados com os factores de risco clínico. Esta técnica não deverá ser usada para monitorização de tratamentos, e para tomar uma decisão terapêutica deve preferir-se a DXA. (ISCD 2017. Ward RJ 2016)

A **Tomografia Quantitativa Computorizada (QCT)** é uma técnica de raios-X baseada em cortes transversais, que utiliza a técnica tomográfica acoplada a um computador para processar imagens transversais; tem uma acuidade muito elevada na determinação da densidade do tecido das regiões de interesse, que habitualmente são a coluna lombar, a anca e a tíbia; na QCT

periférica (pQCT) a região de interesse é o antebraço e usa menor radiação que a QCT central.

Relativamente à DXA, uma vantagem potencial da QCT é a sua capacidade de medição da verdadeira densidade volumétrica ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ), enquanto a DXA mede a densidade da área ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ). Além disso, a técnica QCT mede a massa óssea trabecular da coluna lombar com a exclusão do envelope cortical e elimina os artefactos inerentes ao envelhecimento, tais como os osteófitos e as calcificações da aorta; Contudo, as alterações do espaço da medula óssea, nos idosos, podem ser confundidas nas medições da QCT. Outras desvantagens da QCT são o custo dos aparelhos, o custo do teste e a radiação a que os doentes estão expostos que é superior à da DXA. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Bonnick SL 1998. Ward RJ 2016)

As situações em que a QCT é considerada vantajosa relativamente à DXA são: doentes com estatura ou muito baixa ou muito elevada (portanto em extremos), doença degenerativa extensa da coluna vertebral, doentes com  $\text{IMC} > 35 \text{ Kg}/\text{m}^2$  e situações clínicas em que seja necessário detectar alterações subtis da DMO trabecular tais como o tratamento com teriparatida ou com glucocorticoides. (Ward RJ 2016)

O Colégio Americano de Radiologia definiu como osteoporose valores de DMO  $< 80 \text{ mg}/\text{ml}$  e massa óssea reduzida/osteopenia valores  $80\text{-}120 \text{ mg}/\text{ml}$ . (Ward RJ 2016)

Os T-scores do colo do fémur e do fémur total obtidos em projecção bidimensional da QCT são equivalentes aos obtidos por DXA para diagnóstico de osteoporose segundo os critérios OMS. Também, a DMO trabecular da coluna lombar obtida por esta técnica tem a uma capacidade de prever fracturas vertebrais semelhante à DMO da coluna lombar obtida por DXA central em mulheres após a menopausa; contudo, o mesmo já não se aplica para a previsão de fracturas da anca em ambos os sexos, pelo que não é recomendada para tal. A DMO trabecular do fémur total obtida por esta técnica tem a uma capacidade de prever fracturas da anca semelhante à DMO da coluna lombar obtida por DXA central em mulheres após a menopausa e em homens idosos. Para o antebraço, a tomografia periférica (pQCT) consegue prever as fracturas da anca mas não as vertebrais e apenas em mulheres após a menopausa. Em termos de decisão para iniciar terapêutica e apesar de quer a QCT quer a pQCT se poderem utilizar para monitorização, deve preferir-se a DXA, principalmente para reduzir a exposição às radiações nomeadamente em exames subsequentes. (Ward RJ 2016)

A resistência óssea pode calcular-se pela técnica de “Análise do Elemento Finito” (FEA) associada ao QCT. A FEA é uma técnica computadorizada de análise da competência biomecânica estrutural do osso humano desenvolvida na engenharia mecânica. Esta técnica ao fazer o estudo

computorizado de modelagem tridimensional de algumas partes (os elementos finitos) da imagem obtida na tomografia, consegue avaliar a resistência vertebral e do fêmur, calcular o risco de fratura vertebral e da anca quer em mulheres após a menopausa quer em homens idosos de forma semelhante à DXA central. Contudo, não se podem aplicar os T-scores de diagnóstico da OMS como para a DXA central. Se forem utilizados limiares de fratura validados e os factores de risco clínico, esta técnica poderá ser usada para iniciar e monitorizar tratamentos para a osteoporose.

**A Tomografia Quantitativa Computorizada Periférica de elevada resolução (pQCT-HR)** é uma técnica de avaliação não invasiva da microarquitetura do osso e articulação, através da obtenção de imagens tridimensionais com uma resolução muito alta (82 µm de tamanho voxel) e com uma dose baixa de radiação (3-5 microSieverts) num tempo curto (cerca de 3 minutos). Permite a análise separada das propriedades do osso trabecular e do osso cortical e sua quantificação e ainda a aplicação da técnica “Análise do Elemento Finito” para avaliar a competência biomecânica do osso “in vivo” em locais periféricos do esqueleto, nomeadamente o rádio distal e a tíbia distal. (Figura 4)

A vantagem e o avanço desta técnica relativamente à DXA é a avaliação separada do osso cortical e do osso trabecular, com aquisição da verdadeira densidade mineral óssea volumétrica e portanto avalia a qualidade óssea que é um dos componentes chave da resistência óssea.

Esta técnica permite avaliar a distribuição espacial, as dimensões e delinear as erosões a nível do osso cortical, a presença de osteófitos, a microarquitetura trabecular e cortical peri-articular e ainda o volume tridimensional do espaço articular dos dedos e do punho. Tem assim permitido o estudo das alterações osteoarticulares que ocorrem durante o crescimento, o envelhecimento, determinadas patologias, no processo de consolidação de fracturas e o efeito de determinados fármacos anti-osteoporóticos. (Geusens P 2014)

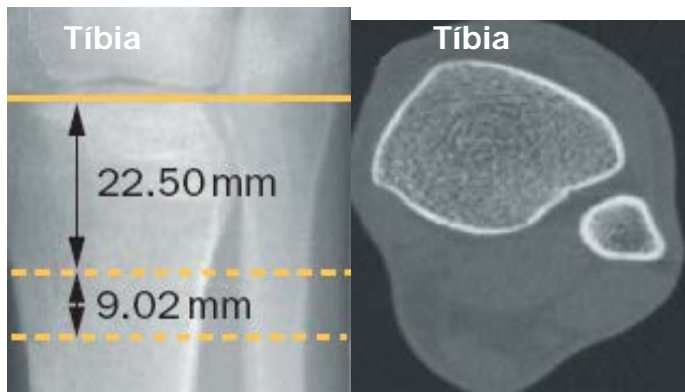
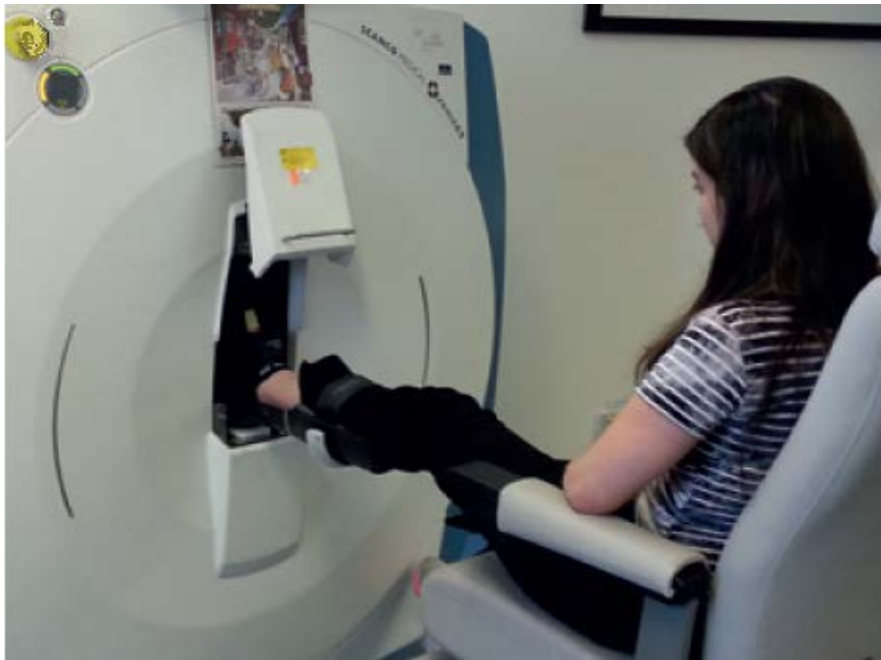


Figura 4- Avaliação da microarquitetura óssea da tíbia por pQCT-HR (adaptada de Geusens P. Nat Rev Rheumatol 2014)

A técnica de **Microindentação** é uma técnica que permite estudar as características mecânicas do osso *in vivo* através da utilização do instrumento RPI (“reference point indentation”) na tíbia. Esta técnica usa uma sonda que atinge o periósteo e que mede as distâncias de indentação que são feitas em ciclo (cerca de 20 ciclos e cada indentação com 375  $\mu\text{m}$ ); avalia a capacidade do osso resistir ao impacto e sua propagação e portanto estuda a resistência às microfraturas a nível tecidual. O procedimento é feito com anestesia local, dura 10 minutos no total, não tendo habitualmente complicações e sendo bem tolerado com desconforto mínimo.

Esta técnica mede parâmetros diferentes da DMO; induz a separação das fibrilas mineralizadas de colagénio e induz o processo de impacto que corresponde ao início das fendas, das microfraturas e sua propagação e assim mede directamente a competência mecânica do tecido ósseo para

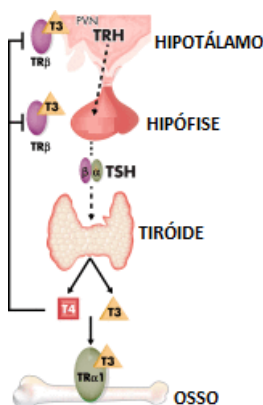


resistir à fractura. Uma das limitações desta técnica é que apenas estuda a porção cortical da tíbia que é analisada e portanto não será representativa do restante esqueleto. (Diez-Perez A 2010)

## 1.4 DEFINIÇÃO DE HIPERTIROIDISMO

A maior parte dos sistemas hormonais funciona de acordo com um sistema de retro-regulação (*feedback*). A normal fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide está descrita na figura 1. A TRH é segregada no núcleo paraventricular do hipotálamo e estimula os tireotrofos hipofisários a libertar TSH. Esta, por sua vez, através do seu receptor nas células foliculares da tiroide (TSHR), estimula essas células a proliferar e a sintetizar as hormonas tiroideias tri-iodo-tironina ou T3 e tetra-iodo-tironina ou T4. A hormona activa, a T3, resulta principalmente do metabolismo da T4 no sangue periférico, e vai actuar nos receptores da hormona tiroideia alfa e beta ( $TR\alpha$  e  $TR\beta$ ) no hipotálamo e na hipófise inibindo a síntese e a secreção de TRH e de TSH. (Kopp P 2001. Abel ED 2001. Macchia PE 2001. Nikrodhanond AA 2006. Bassett JH 2008)

**Figura 1. Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide-osso** (adaptado de Bassett J 2008)



O hipertireoidismo é uma doença cujas manifestações bioquímicas e fisiológicas resultam do excesso de hormonas tiroideias em circulação no sangue e com origem na síntese aumentada pela tiroide. O termo “tirotoxicose” é usado para a mesma situação clínica, mas em que a origem do excesso dessas hormonas em circulação não é na tiroide.

Em todo o texto desta tese apenas usaremos o termo hipertireoidismo.

A disfunção tiroideia é relativamente frequente na população geral, principalmente no sexo feminino (Quadro 1). (Vanderpump MP 1995)

Quadro 1. Incidência de disfunção tiroideia (por mil pessoas-ano, durante 20 anos)

<b>Função tiroideia</b>	<b>Mulheres</b>	<b>Homens</b>
Hipotireoidismo	4,1	0,6
Hipertireoidismo	0,8	< 0,1

O hipertireoidismo é relativamente frequente em mulheres idosas, e a sua apresentação clínica pode ser muito mais silenciosa do que em mulheres mais jovens, dificultando e atrasando muitas vezes o diagnóstico. Por isso muitos autores advogam o seu rastreio em idosos.

Uma revisão de estudos populacionais do “*American College of Physicians*” estimou uma prevalência de 0,6% para mulheres com mais de 60 anos de idade. (Danese MD 1996. Ladenson PW 2000)

Um estudo brasileiro realizado em São Paulo, com cerca de 1300 participantes com mais de 65 anos de idade, sendo 60,8% mulheres, encontrou uma prevalência de hipertireoidismo clínico de 0,8% (variação 0,2 a 1,5%). (Benseñor IM 2011)

As causas principais de hipertireoidismo estão descritas no Quadro 2. (Davies T 2003. Ross DS 2017)

Quadro 2- Causas principais de hipertireoidismo (Adaptado de Davies T 2003 e Ross DS 2017)

<b>Secreção aumentada de hormona tiroideia</b>
1- Doenças autoimunes da tiroide Doença de Graves Hashitoxicose 2- Doenças causadas por tecido tiroideu autónomo Bócio multinodular tóxico Adenoma tóxico 3- Hipertireoidismo mediado pela TSH Adenoma hipofisário produtor de TSH
<b>Sem secreção aumentada de hormona tiroideia</b>
1- Tiroidites (granulomatosa; linfocítica; da radiação; da amiodarona) 2- Administração exógena de hormona tiroideia 3- Ectópico (struma ovarii; carcinoma folicular metastático)

A doença de Graves, uma das causas principais de hipertireoidismo, caracteriza-se por bócio difuso, oftalmopatia infiltrativa e dermopatia infiltrativa (menos frequente), na presença de auto-anticorpos específicos para o receptor da TSH e com acção estimulante da tiroide (TRAB).

As manifestações clínicas do hipertireoidismo são muito variadas e dependem da gravidade e/ou duração da doença, da idade do doente, da presença ou ausência de manifestações extra-tiroideias e da doença específica que está na génese do hipertireoidismo. As mais importantes são: intolerância ao calor, pele quente e húmida, hipersudorese, palpitações, emagrecimento, aumento do apetite e fadiga (Quadro 3). (Davies T 2003)

Quadro 3. Manifestações clínicas principais (adaptado de Davies T 2003)

<b>Sintomas</b>	<b>%</b>	<b>Sinais</b>	<b>%</b>
Nervosismo	99	Taquicardia	100
Hipersudorese	91	Bócio	100
Intolerância Ao Calor	89	Alterações Cutâneas	97
Palpitações	89	Tremor	97
Fadiga	88		
Emagrecimento	85		

As manifestações mais preocupantes particularmente em idosos são as cardíacas e as osteoarticulares. Relativamente às cardíacas, o aumento da contractilidade do miocárdio pode provocar palpitações, sopros sistólicos e diastólicos, prolapso mitral, arritmias principalmente supraventriculares, fibrilação auricular e insuficiência cardíaca de grau variável.

As manifestações ósseas, nomeadamente a osteoporose e as fracturas osteoporóticas são o alvo de estudo desta tese.

## **1.5 CONSEQUÊNCIAS DO HIPERTIROIDISMO CLÍNICO E SUBCLÍNICO: COMPLICAÇÕES**

### **- Consequências do hipertiroidismo clínico sobre o esqueleto em desenvolvimento**

Durante o crescimento e o desenvolvimento do esqueleto da criança e até se atingir a idade adulta, a T3 actua nas placas de crescimento epifisário sendo um dos factores responsáveis pela diferenciação dos condrócitos. Se nesta fase surgir hipertiroidismo, o crescimento e o desenvolvimento do esqueleto vão ficar acelerados provocando uma fusão prematura das epífises e portanto o resultado final será uma cessação precoce do crescimento e portanto uma estatura final baixa. Quando o hipertiroidismo surge em crianças mais jovens e nos casos de hipertiroidismo materno, a consequência é o encerramento precoce das fontanelas originado craniossinostose (Robson H 2000. Barnard JC 2005. Segni M 1999. Chawla R 2015. Rasmussen SA 2007).

### **- Consequências do hipertiroidismo clínico sobre o esqueleto adulto**

Do ponto de vista geral, no hipertiroidismo há uma perda do equilíbrio fisiológico do ciclo de remodelação óssea devido ao aumento do período de reabsorção. O tempo habitual de um ciclo dura cerca de 7 meses, mas nesta endocrinopatia fica reduzido a cerca de metade, ou seja 3 a 4 meses. É portanto uma situação de elevado “turnover” ósseo, com aumento de ambas as fases formativa e reabsortiva, mas com um predomínio da última, o que ocasiona uma redução no tempo de formação e de mineralização ósseas. Estima-se uma perda de cerca de 10% de osso por cada ciclo, gerando osteoporose, diminuição da resistência do osso e um risco fracturário elevado. O hipertiroidismo afecta simultaneamente o esqueleto axial e o apendicular, contudo é mais pronunciado em áreas com predomínio de osso cortical como o colo do fémur e o rádio distal. (Mosekilde L 1978. Van den ven AC 2008. Greenspan SL 1999)

O aumento da reabsorção óssea provoca um aumento da libertação de cálcio para a circulação sistémica, pelo que tem sido descrito que até 8% dos doentes pode ter cálcio sérico ionizado elevado, o que por sua vez inibe a secreção de PTH e a consequente perda deste ião na urina (hipercalcúria), o que poderá predispor ao aparecimento de nefrolitíase. (Mosekilde L 1990) Simultaneamente, a redução dos níveis de PTH diminuem a conversão da

25-hidroxi-vitamina D na sua forma activa 1,25-dihidroxi-vitamina D (calcitriol), surgindo como consequência uma malabsorção intestinal de cálcio (e fósforo) e perda de cálcio nas fezes. Além disso, o próprio hipertiroidismo acelera a metabolização da vitamina D. Também o aumento da motilidade intestinal e a estatorreia existentes no hipertiroidismo agravam a malabsorção intestinal do cálcio. Contudo, todo este balanço negativo do cálcio surge como um mecanismo fisiológico protector contra a hipercalcemia. (Frizel D 1967. Jastrup B 1982. Karsenty G 1985, Thomas FB 1973)

Para além destas alterações iónicas, o osso também liberta para a circulação sanguínea algumas substâncias consideradas marcadores de remodelação óssea, nomeadamente fosfatase alcalina, osteocalcina, osteoprotegerina e FGF-23 que se encontram elevados e se correlacionam com a gravidade do hipertiroidismo analítico. Mesmo após o tratamento e se obter normalização da função tiroideia estes marcadores podem permanecer elevados durante alguns meses devido ao aumento da actividade dos osteoblastos. (Amato G 2004. Park SE 2007. Cooper DS 1979. MacLeod JM 1993)

A perda de massa óssea que ocorre é causada provavelmente quer pela acção das hormonas tiroideias quer pelos níveis baixos de TSH. Contudo, dos estudos efectuados até agora, não foi possível clarificar qual o papel das hormonas tiroideias e qual o da TSH, quer isoladamente quer em conjunto, sobre as consequências negativas no esqueleto humano. Por exemplo, em doenças em que existe simultaneamente um aumento das hormonas tiroideias e da sinalização da TSH, como acontece na doença de Graves com anticorpos estimulantes do receptor TSH, os doentes deviam estar protegidos da perda óssea, o que não acontece, sendo uma das causas principais de osteoporose secundária e de fracturas. (Williams GR 2009)

Também a ministração de TSH recombinante a mulheres tiroidectomizadas por cancro da tiroide e a fazer hormona tiroideia em dose supressiva, mostrou resultados contraditórios: redução dos marcadores de reabsorção e aumento dos de formação em mulheres após a menopausa, mas a ausência de tal efeito em mulheres na pré-menopausa. (Giusti M 2007. Martini G 2008. Mazziotti G 2005. Karga H 2010)

Relativamente aos estudos clínicos sobre as consequências do hipertiroidismo no esqueleto humano adulto, existe uma escassez de estudos prospectivos e de estudos que avaliem o risco de fracturas de fragilidade. Quanto a estudos sobre a DMO e sobre os marcadores de remodelação óssea, apesar de serem mais frequentes, apresentam dados muito diversos e por vezes até contraditórios. Tal deve-se à existência de estudos que incluem

indivíduos com diversas patologias da tiroide, como por exemplo hipertiroidismo endógeno e hipertiroidismo iatrogénico, comparação de coortes que incluem mulheres antes e após a menopausa, comparação de coortes que incluem homens e mulheres, estudos com insuficiente força estatística devido ao número pequeno de indivíduos e/ou a um tempo de seguimento inadequado. Os factores confundentes tais como a idade, o uso de fármacos ou de contraceptivos orais ou os hábitos alcoólicos e tabágicos não são considerados. Outro aspecto tem a ver com a metodologia de estudo do osso utilizada pois uns usam a DXA ou a tomografia computadorizada quantitativa, outros a histomorfometria e outros os marcadores de remodelação óssea ou as citocinas pro-inflamatórias. Assim, tudo isto faz com que a interpretação da literatura seja difícil e complexa.

#### - Estudos clínicos sobre DMO

Vários estudos clínicos mostraram que no hipertiroidismo clínico existe redução da DMO em todos os locais do esqueleto, quer axial quer apendicular, no entanto de forma mais pronunciada nas áreas do esqueleto com predomínio de osso cortical, como o colo do fémur e o rádio distal. (Van den ven AC 2008. Greenspan SL 1999. Langdahl BL 1996)

Um estudo transversal em mulheres na pré-menopausa mostrou redução significativa da DMO em várias regiões do esqueleto nas mulheres com hipertiroidismo em comparação com os controlos e ausência de associação com a duração da doença (Boonya-Ussadorn T 2010).

Outro estudo transversal populacional que comparou mulheres em eutiroidismo com mulheres em hipertiroidismo com 40 ou mais anos de idade revelou um risco significativamente mais elevado de osteoporose no rádio distal (osso cortical) no grupo do hipertiroidismo e uma associação mais forte entre TSH baixa e DMO reduzida também no rádio distal por comparação com o rádio ultradistal (osso trabecular). (Svare A 2009)

Alguns estudos apontam para que a etiologia do hipertiroidismo (bócio nodular tóxico e doença de Graves) em homens e mulheres, não influencie as alterações da DMO verificando-se apenas um aumento na prevalência de osteoporose. (Svare A 2009. Jódar E 1997. El Hadidy EM 2011)

A gravidade do hipertiroidismo, nomeadamente considerando apenas o grau de supressão da TSH sem considerar os níveis das hormonas tiroideias, parece poder influenciar o grau de perda de massa óssea e o risco aumentado de osteoporose. Svare encontrou uma redução significativa da DMO de

mulheres com hipertireoidismo e TSH < 0,5 mU/l, sendo a associação mais forte para TSH < 0,1 mU/l. (Svare A 2009)

Na população masculina, onde os estudos clínicos escasseiam, um estudo de El Hadidy e col. efectuado num grupo de homens com hipertireoidismo entre 23 e 65 anos, encontrou uma redução significativa da DMO na “metade inferior do rádio” que se correlacionava com a gravidade e com a duração da doença; contudo, não foram estudadas outras regiões do esqueleto. (El Hadidy EM 2011)

Numa população masculina avaliada em termos de etiologia para a osteoporose, os autores consideraram existir uma história prévia de hipertireoidismo em cerca de 5% dos homens. (Ryan CS 2011)

Um estudo efectuado em homens e mulheres na pré-menopausa com hipertireoidismo e com uma média de idade de 29 anos encontrou 60% de casos de osteoporose antes do tratamento anti-tiroideu e um aumento significativo de 4% da DMO na coluna lombar após um ano de tratamento. (Udayakumar N 2006)

#### - Estudos clínicos sobre marcadores de remodelação óssea

Os marcadores bioquímicos de formação e de reabsorção óssea estão elevados e correlacionam-se com a gravidade do hipertireoidismo em ambos os géneros assim como nas mulheres antes e após a menopausa. (Garnero P 1994. Harvey RD 1991)

#### - Estudos clínicos sobre fracturas

Já em 1995, estudos clássicos prospectivos de Cummings em mulheres caucasianas após a menopausa tinham demonstrado que a história prévia de patologia tiroideia estava independentemente associada a fractura da anca após ajuste para a DMO. Posteriormente, Bauer e col. mostraram que uma TSH baixa se associava a um aumento de 3 a 4 vezes no risco de fractura mas não encontrou uma relação específica entre TSH e DMO. (Cummings SR 1995. Bauer DC 1997. Bauer DC 2001)

Um grande estudo populacional posterior verificou a existência de um risco aumentado de fractura 5 anos após o diagnóstico do hipertireoidismo. (Vestergaard 2005)



Realmente, o hipertiroidismo é uma causa importante de osteoporose secundária em doentes que se apresentam com uma fractura de fragilidade. (Bours SP 2011)

Há, no entanto, estudos que não mostraram relação entre hipertiroidismo e fracturas. (Leese GP 1992. Melton JL 2000)

Numa meta-análise de 20 estudos de doentes com hipertiroidismo, verificou-se que à data do diagnóstico a DMO estava diminuída e havia um risco aumentado de fractura da anca, e que cerca de 5 anos após o tratamento anti-tiroideu a DMO normalizava. (Vestergaard P 2003)

#### -Estudos clínicos sobre VFA no hipertiroidismo

Não existem estudos de VFA especificamente na população com hipertiroidismo.

Um estudo transversal de Lambrinoudaki e col. em cerca de 300 mulheres após a menopausa com função tiroideia normal mostrou que a presença de fracturas vertebrais detectadas por VFA estava associada a valores mais baixos de TSH e à existência de anticorpos anti-tiroideus (anti-peroxidase e anti-tiroglobulina) positivos; isto é, as mulheres com valores mais baixos de TSH tinham maior probabilidade de ter fracturas vertebrais independentemente da idade, da idade da menopausa e da resistência à insulina. (Lambrinoudaki 2016)

#### -Estudos clínicos sobre TBS no hipertiroidismo

Também estes estudos são muito escassos na literatura mundial.

Ock e col. estudaram homens e mulheres com hipertiroidismo por doença de Graves e encontrou um aumento significativo dos valores de TBS de 1,377 para 1,390 após tratamento com anti-tiroideus, contudo não se tratou de um estudo controlado e os valores de TBS estavam dentro dos limites considerados normais. (Medimaps Group 2016. Ock 2016)

Um estudo de Moon e col. em cerca de 200 mulheres após a menopausa a fazer terapêutica supressiva da TSH por carcinoma diferenciado da tiroide, mostrou que o TBS da coluna lombar era significativamente mais baixo nas que faziam 5 ou mais anos de terapêutica relativamente às que faziam menos de 3 anos, após ajuste para a idade, IMC e DMO. Contudo, não verificaram relação do TBS com a DMO. (Moon 2017)

### **- Consequências do hipertireoidismo subclínico sobre o esqueleto adulto**

Como a designação indica, o hipertireoidismo subclínico é uma entidade sem sintomas nem sinais clínicos, representando uma definição bioquímica na qual as hormonas tiroideias estão normais e apenas a TSH está suprimida. A sua prevalência parece aumentar com a idade principalmente em mulheres, mas depende da causa subjacente. A causa mais frequente é exógena, nomeadamente a iatrogenia provocada pelo uso de fármacos como a levotiroxina, a amiodarona e ainda de contrastes iodados. Actualmente, a causa principal é a utilização da hormona tiroideia, quer no tratamento do carcinoma diferenciado da tiroide (por vezes com doses suprafisiológicas para suprimir a TSH), em alguns bócios, no hipotireoidismo, mas também e indevidamente em formulações para emagrecer e em produtos ditos “naturais”.

Estudos de Cooper e col. encontraram uma prevalência relativamente elevada de hipertireoidismo subclínico em indivíduos a tomar hormona tiroideia, cerca de 20 a 40%. (Cooper DS 2012)

Quando a causa é endógena, como acontece em doenças autoimunes da tiroide, o tempo de hipertireoidismo subclínico é variável podendo reverter espontaneamente, contudo em casos de bócio a quem se ministra hormona tiroideia pode haver evolução para hipertireoidismo clínico.

### **-Estudos clínicos sobre DMO**

Algumas meta-análises e revisões da literatura parecem apontar para que a perda de massa óssea não seja significativa em nenhum dos locais do esqueleto habitualmente estudados (coluna lombar, fémur e rádio distal), em homens e em mulheres antes da menopausa com hipertireoidismo subclínico iatrogénico. (Heemstra KA 2006. Baran D 2013)

Uma meta-análise de Faber e col. mostrou que mulheres na pré-menopausa medicadas com hormona tiroideia durante cerca de 8,5 anos e com TSH inferior ao valor de referência tinham, em comparação com os controlos, uma redução média da DMO de 2,7%, correspondendo a cerca de 0,3% de redução anual da DMO e portanto foi considerada não significativa. (Faber J 1994)

Pelo contrário, um estudo de Tauchmanová e col. foi dos raros que revelou redução da DMO em mulheres antes da menopausa com hipertireoidismo subclínico, mas de etiologia endógena. (Tauchmanová L 2004)

Uma meta-análise de Heemstra e col. concluiu que em homens e em mulheres na pré-menopausa com hipertireoidismo subclínico iatrogénico não teriam risco mais elevado de redução da DMO relativamente a mulheres na pós-menopausa. (Heemstra KA 2006)

Mesmo em mulheres após a menopausa, existem estudos com dados contraditórios. Um dos poucos estudos a mostrar alterações foi o de Jódar e col. em que foi ministrada tiroxina em dose supressiva a mulheres antes e após a menopausa. (Jódar E 1998)

Um estudo de 26 mulheres na pós-menopausa do Reino Unido tratadas durante 8 anos com tiroxina em dose supressiva não revelou efeitos sobre a DMO, enquanto outro estudo de 46 mulheres na pós-menopausa asiáticas encontrou reduções da DMO em vários locais do esqueleto (Franklin JA 1992. Kung AW 1996).

O estudo de Garin e col. efectuado em que cerca de 1300 homens e mulheres após os 65 anos com hipertireoidismo subclínico endógeno que foram seguidos durante 12 anos, não verificou associações com a DMO da coluna lombar ou da anca nem com o risco de fracturas da anca. (Garin MC 2014)

Outro estudo prospectivo de 1 ano em 93 mulheres com carcinoma diferenciado da tiroide a fazer tiroxina em dose supressiva revelou uma perda acelerada de massa óssea nas mulheres após a menopausa mas apenas no período de pós-operatório da tireoidectomia. (Kim MK 2015)

Na população masculina onde este tipo de estudos são muito mais raros, a maior parte dos estudos transversais não mostrou associação entre hipertireoidismo subclínico e alterações da DMO.

Kim e col. estudaram homens saudáveis eutiroídeos com média de idade de 50 anos e verificou que a concentração sérica da TSH no limite inferior do normal se poderia associar a uma DMO mais baixa. (Kim B 2010)

Um estudo prospectivo em homens idosos (com 65 ou mais anos) seguidos durante 4,6 anos com avaliações da função tiroideia incluindo TSH e T4 livre não encontraram associação entre hipertireoidismo subclínico endógeno e DMO, contudo valores mais baixos de TSH poderiam associar-se a um risco mais elevado de fractura da anca. (Waring AC 2013)

Outro estudo prospectivo em doentes com carcinoma diferenciado da tiroide de baixo risco tratados com doses supressivas de tiroxina mostrou um risco aumentado de osteoporose na ausência de benefício sobre a recidiva tumoral, pelo que os autores sugeriam que deveria ser feita uma re-avaliação das doses

de tiroxina usadas no tratamento do carcinoma diferenciado da tiroide. (Wang LY 2015)

Uma meta-análise efectuada especificamente em doentes com carcinoma da tiroide a fazer terapêutica supressiva da TSH, no total 25 estudos sendo 7 longitudinais e 18 transversais, mostrou redução da DMO em 3 de 5 estudos longitudinais e em 3 de 13 estudos transversais; no entanto, devido à grande heterogeneidade e qualidade dos estudos, os autores concluíam existir uma controvérsia relativamente aos efeitos esqueléticos da terapêutica supressiva da TSH em doentes com carcinoma da tiroide, principalmente nas populações idosas e nos homens. (Papaleontiou M 2016)

A principal crítica a estes estudos é que não é possível ter a certeza da duração nem do grau de supressão da TSH, nomeadamente se os doentes se mantiveram em hipertiroidismo subclínico ou se terão existido períodos de hipertiroidismo clínico.

De qualquer forma, actualmente, considera-se que a terapêutica supressiva da TSH nos carcinomas diferenciados da tiroide deverá manter valores de TSH entre 0,1 e 0,5  $\mu\text{U/ml}$  na maior parte dos carcinomas de intermédio e baixo risco e apenas nos de alto risco se advoga  $\text{TSH} < 0,1 \mu\text{U/ml}$ . (Haugen BR 2016)

Portanto e concluindo, os estudos sobre a DMO no hipertiroidismo subclínico não são de maneira nenhuma comparáveis pois são muito heterogénios devido a múltiplos factores interferentes nomeadamente a etnia, a ingestão diária de cálcio, o grau de actividade física, o grau de supressão da TSH, a ausência de avaliação das hormonas tiroideias e portanto a exclusão de hipertiroidismo clínico e ainda devido a amostras com pequeno número de doentes.

#### -Estudos clínicos sobre marcadores de remodelação óssea

A maioria dos estudos que avaliaram o impacto do hipertiroidismo subclínico nos marcadores de remodelação óssea foram realizados em doentes com carcinoma diferenciado da tiroide a efectuar tratamento com hormona tiroideia em dose supressiva da TSH e revelaram resultados contraditórios, ou aumento (El Hadidy HM 2011. Karner I 2005) ou ausência de alteração (Lee MY 2014. Reverter JL 2005) de ambos os marcadores de formação e de reabsorção óssea.

### -Estudos clínicos sobre fracturas

O estudo de Bauer e col. mostrou aumento do risco fracturário na anca e nas vértebras em mulheres que faziam doses suprafisiológicas de hormona tiroideia, estando esse risco relacionado com a idade e com o grau de supressão da TSH (TSH < 0,1 vs TSH 0,1-0,5 mU/l); esse risco é maior para mulheres após a menopausa e com TSH <0,1 mU/l. Contudo, este estudo não avaliou com exactidão a diferença entre hipertiroidismo clínico e subclínico porque não considerou os valores de T4 mas apenas os da TSH. (Bauer DC 2001)

Outros estudos efectuados em doentes com hipertiroidismo subclínico iatrogénico mostraram que o risco de fractura era mais elevado em homens idosos e principalmente em mulheres com uma TSH muito suprimida. (Heijckman AC 2005. Turner MR 2011)

Um estudo prospectivo durante 14 anos em homens de 65 ou mais anos de idade e com hipertiroidismo subclínico endógeno revelou que esses homens tinham um risco mais elevado de fractura da anca. (Lee JS 2010)

Um estudo prospectivo em homens idosos seguidos durante 4,6 anos (The MrOS Study), não revelou associação do hipertiroidismo subclínico endógeno com o risco fracturário apesar de nos que tinham TSH mais baixa se ter verificado um ligeiro aumento do risco de fracura da anca; as fracturas vertebrais não foram avaliadas neste estudo. (Waring AC 2013)

Outro estudo prospectivo com cerca de 4900 homens e mulheres idosos com disfunção tiroideia seguidos durante 12 anos, não mostrou associação entre hipertiroidismo subclínico endógeno e fractura da anca. (Garin MC 2014)

Um estudo observacional em cerca de 17 mil doentes (média de idades 60,3 anos em mulheres e 61,8 anos em homens) tratados cronicamente com hormona tiroideia e seguidos durante 4,5 anos, revelou aumento do risco fracturário cerca de 2 vezes nos que tinham TSH <0,03 mU/l e ausência de risco para TSH entre 0,04 e 0,4 mU/l. (Flynn RW 2010)

Provavelmente a maior meta-análise sobre este tema em cerca de 70.000 indivíduos seguidos durante 762.401 pessoas-anos, obtidas em estudos oriundos do Japão, Austrália, EUA e Europa, mostrou um risco aumentado de fractura da anca e outras fracturas no hipertiroidismo subclínico de etiologia endógena, principalmente com valores de TSH <0.1 mU/l. (Blum 2015)

Em resumo, os maiores estudos populacionais no hipertireoidismo subclínico mostram que existe um aumento da remodelação óssea, uma redução da DMO e um aumento do risco de fracturas principalmente nas mulheres após a menopausa.

## Bibliografia do Capítulo 1

- Medvei VC. A history of endocrinology. Lancaster, UK: MTP Press; 1982.
- Braverman LE, Cooper DS. Werner & Ingbar's the Thyroid: a Fundamental and Clinical Text. 10th ed Philadelphia, PA: Lippincott Williams Wilkins; 2013.
- Wass JA, Stewart PM. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. 2nd ed New York: Oxford University Press; 2011.
- Cooper A. A treatise on dislocations and fractures of the joints. Lea and Blanchard, 1844.
- Von Recklinghausen FD. Die Fibrose oder deformierende Ostitis, die Osteomalacie und die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. In: Festschrift Rudolf Virchow zum 13. Berlin: Georg Reimer Verlag; 1891.
- Delling G, Kummerfeldt K. Friedrich Daniel von Recklinghausen. A reminiscence on the occasion of the centenary of his publication Osteitis fibrosa or deformans, osteomalacia and osteoplastic carcinosis in their interrelationships. Dtsch Med Wochenschr. 1991; 116: 1976–79.
- Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. Nature 2003; 423: 332–6.
- Karsenty G, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. Dev Cell 2002; 2: 389–406.
- Bonjour JP, Chevalley T. Pubertal timing, bone acquisition, and risk of fracture throughout life. Endocr Rev 2014; 35: 820–47.
- Weilbaecher KN, Guise TA, McCauley LK. Cancer to bone: a fatal attraction. Nature Reviews Cancer 2011; 11: 411–25.
- Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. J Biol Chem 2010; 285: 25103–8.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. J Bone Miner Res 2011; 26: 229–38.
- Burgess TL, Qian Y, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. J Cell Biol 1999; 145: 527–38.
- Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. Endocr Rev 2010; 31: 139–70.
- Sampath TK, Simic P, Sendak R, et al. Thyroid-stimulating hormone restores bone volume, microarchitecture, and strength in aged ovariectomized rats. J Bone Miner Res 2007; 22: 849–59.
- Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. Cell 2003; 115: 151–62.

- Craft AM, Ahmed N, Rockel JS, et al. Specification of chondrocytes and cartilage tissues from embryonic stem cells. *Development* 2013; 140: 2597–2610.
- Manring MM, Calhoun JH. Biographical sketch: Fuller Albright, MD 1900-1969. *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469 (8): 2092-5.
- Christiansen C. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90 (1): 107-10.
- Osteoporosis: prevention, diagnosis and therapy. NIH consensus development panel on Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285 (6): 785-95.
- Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Geneva. WHO Tech Rep Ser 1994; 843: 1-129.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (7): 1185-94.
- Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int* 2004; 15 (11): 847-54.
- Morrison A, Fan T, Sen SS et al. Epidemiology of falls and osteoporotic fractures: a systematic review. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 9-18.
- Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and fractures: a systematic approach to screening and prevention. *Maturitas* 2015; 82 (1): 85-93.
- Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for fall among older adults: a review of the literature. *Maturitas* 2013; 75: 51-61.
- Reginster J, Cooper C, Rizzoli R et al. Recommendations for the conduct of clinical trials for drugs to treat or prevent sarcopenia. *Aging Clin Exp Res* 2015.
- Cruz Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39 (4): 412-23.
- Cruz Jentoft AJ, Michel JP. Sarcopenia: a useful paradigm for physical frailty. *Eur Geriatr Med* 2013; 4: 102-5.
- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16 (4): 455-66.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001; 12 (5): 417-27.



- Melton LJ, Thamer M, Ray NF et al. Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (1): 16-23.
- Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM et al. High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men. *JAMA* 2007; 298 (20): 2381-8.
- Stone KL, Seeley DG, Lui LY et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results of the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (11): 1947-54.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-7.
- Kanis JA, Oden A, McClosky EV et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012; 23 (9): 2239-56.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Arch Osteoporos* 2013; 8: 136.
- Hagino H, Nakamura T, Fujiwara S et al. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study. *Osteoporos Int* 2009; 20 (5): 695-702.
- Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA et al. An updated systematic review of health state utility values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int* 2009; 20 (6): 853-68.
- Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS et al. Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Int Med* 2010; 152 (6): 380-90.
- Cawthon PM, Patel S, Ewing SK et al. Bone loss at the hip and subsequent mortality in older men: The Osteoporotic Fractures in Men (MrOS). *JBMR Plus* May 2017.
- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE et al. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009; 301 (5): 513-21.
- Silverman SL. The clinical consequences of vertebral compression fracture. *Bone* 1992; 13 (suppl 2): 27-31.
- Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002; 17 (4): 716-24.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285(3): 320-3.

- Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007; 18 (8): 1033-46.
- Tosteson AN, Melton LJ, Dawson-Hughes B et al. Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective. *Osteoporos Int* 2008; 19 (4): 437-47.
- Pina MF, Alves SM, Barbosa M et al. Hip fractures cluster in space: an epidemiological analysis in Portugal. *Osteoporos Int* 2008; 19 (12): 1797-804.
- Circular Normativa Direcção Geral Saúde- Orientação técnica sobre suplemento de cálcio e vitamina D em pessoas idosas. Nº 13/DSCS/DPCD/DSQC Ad.
- Costa JA, Ribeiro A, Bogas M et al. Mortality and functional impairment after hip fracture- a prospective study in a Portuguese population. *Acta Reumatol Port* 2009; 34 (4): 618-26.
- Direcção Geral da Saúde. Prescrição da osteodensitometria na osteoporose do adulto. Norma nº 001/2010 de 30-09-2010.
- Direcção Geral da Saúde. Tratamento farmacológico da osteoporose pós-menopáusia. Norma nº 027/2011 de 29-09-2011.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures: The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341: 72-5.
- Hui SL, Slemenda CW, Johnston Jr C. Age, and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804-9.
- Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 633-8.
- Ross PD, Genant H, Davis JD, Miller PD, Wasnich R. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteop Int* 1993; 3:120-6.
- Ross PD. Risk factors for osteoporotic fracture. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 289-301.
- Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin* 1998; 27: 267-88.
- Miller PD, Zapalowski C, Kulak CAM, Bilezikian JP. Bone Densitometry: The Best Way to Detect Osteoporosis and to Monitor Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1867-71.

- Bonnick SL. Bone densitometry techniques in modern medicine. In: Rosen CJ (Ed). Osteoporosis: Diagnostic and Therapeutic Principles. Humana Press: New Jersey 1996: 89-111.
- Wahner HW. Use of densitometry in management of osteoporosis. In: Osteoporosis. Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). San Diego: Academic Press 1996: 1055-74.
- Sowers MF. Clinical epidemiology and osteoporosis: measurements and their interpretation. Endocrinol Metab Clin 1997; 26: 219-32.
- Baran DT, Faulkner KG, Genant HK et al. Diagnosis and management of osteoporosis: Guidelines for the utilization of bone densitometry. Calcif Tissue Int 1997; 61: 433-40.
- Levis S, Altman R. Bone densitometry: clinical considerations. Arthritis Rheumatism 1998; 41: 577-87.
- Bonnick SL. Densitometry techniques in medicine today. In: Bonnick SL (Ed). Bone Densitometry in Clinical Practice. Humana Press: New Jersey 1998: 1-30.
- Faulkner KG. Update on bone density measurement. Rheum Dis Clin 2001; 27: 81-99.
- Parfitt AM. Morphometry of bone resorption: Introduction and overview. Bone 1993; 14: 435.
- Tonino Rp, Meunier Pj, Emkey R Et Al. Skeletal Benefits of Alendronate: 7-Year Treatment of Postmenopausal Osteoporotic Women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3109-15.
- Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int 2000; 11: 83-91.
- Mcclung M, Geusens P, Miller P Et Al For The Hip Intervention Program (Hip) Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. N Engl J Med 2001; 344: 333-40.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348: 1535-41.
- Hochberg MC, Ross PD, Cummings SR et al. Larger increases in bone mineral density with alendronate therapy are associated with lower risk of new vertebral fractures. Osteop Int 1998; 8(Suppl 3): 13.
- Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. J Bone Miner Res 1996; 11: 1531-8.

- Cummings SR, Browner WS, Bauer D et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998; 339: 733-8.
- 2015 ISCD Official Positions – Adult. Copyright ISCD, June 2015. 2017 International Society for Clinical Densitometry, Inc.
- Black DM, Arden NK, Palermo L et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (5): 821-8.
- Siris ES, Genant HK, Laster AJ et al. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporos Int* 2007; 18: 761-70.
- Fink HA, Milavetz DL, Palermo L et al. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice-versa? *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1216-22.
- Schousboe JT, Ensrud KE, Nyman JA et al. Cost-effectiveness of vertebral fracture assessment to detect prevalent vertebral deformity and select postmenopausal women with a femoral neck T-score > -2.5 for alendronate therapy: a modeling study. *J Clin Densitom* 2006; 9: 133-43.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 893-9.
- Iki M, Tamaki J, Kadowaki E et al. Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 399-407.
- Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT et al. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1793-9.
- Leslie WD, Hans D. On lumpers and splitters: the FRAX debates continues. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1789-92.
- Simonelli C, Leib E, Mossman N et al. Creation of an age-adjusted, dual-energy X-ray absorptiometry-derived trabecular bone score curve for the lumbar spine in non-Hispanic US White women. *J Clin Densitom* 2014; 17: 314-9.
- Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int* 2012; 23(5): 1489–1501.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* 2014; 29(3): 518–30.

- Leib E, Winzenrieth R, Aubry-Rozier B, Hans D. Vertebral microarchitecture and fragility fractures in men: A TBS study. *Bone* 2014; 62: 51-5.
- Harvey NC, Gluer CC, Binkley N. et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice: a consensus report of ESCEO working group. *Bone* 2015; 78: 216-24.
- Leslie WD, Caetano PA, MacWilliam LR et al. Construction and validation of a population-based bone densitometry database. *J Clin Densitom* 2005; 8: 25-30.
- Leslie WD, Anderson WA, Metge CJ et al. Clinical risk factors for fracture in postmenopausal Canadian women: a population-based prevalence study. *Bone* 2007; 40: 991-6.
- Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E et al. Trabecular bone score improves fracture risk in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 77-85.
- Briot K, Paternotte S, Kolta S et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone* 2013; 57: 232-6.
- Romagnoli E, Cipriani C, Nofroni I et al. “Trabecular Bone Score” (TBS): an indirect measure of bone micro-architecture in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Bone* 2013; 53: 154-9.
- Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 155-62.
- Kim JH, Choi HJ, Ku EJ et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 475-82.
- Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:602-9.
- Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 2223-30.
- Koumakis E, Winzenrieth R, Guignat L et al. Cushing disease: gain of bone mineral density and also bone texture assessed by trabecular bone score after cure of Cushing disease. *J Bone Miner Res* 2014; 29(supl 1): S349.
- Dufour R, Winzenrieth R, Heraud A et al. Generation and validation of a normative, age-specific reference curve for lumbar spine trabecular bone score (TBS) in French women. *Osteoporos Int* 2013; 24: 2837-46.

- Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1759-64.
- Yoshida K, Barr RJ, Galea-Soler S et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of Kellgren-Lawrence grading for osteoarthritis using radiographs and dual-energy X-ray absorptiometry images. *J Clin Densitom* Oct 8. 2014: S1090.
- Breban S, Briot K, Kolta S et al. Identification of rheumatoid arthritis patients and vertebral fractures using bone mineral density and trabecular bone score. *J Clin Densitom* 2012; 15: 260-6.
- Watts NB, Geusens P, Barton IP et al. Relationship between changes in BMD and non-vertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of non-vertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res* 2015; 20: 2097-104.
- Watts NB, Cooper C, Lindsay R et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom* 2004; 7: 255-61.
- Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual energy x-ray absorptiometry for total body and regional bone mineral density and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1106-12.
- Ward RJ and Expert Panel Osteoporosis and Bone Mineral Density. American College Radiology (ACR) Appropriateness Criteria 2016. [Publications@acr.org](mailto:Publications@acr.org).
- Geusens P, Chapurlat R, Chett G et al. High-resolution *in vivo* imaging of bone and joints: a window to microarchitecture. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 304-13.
- Diez-Perez A, Guerri R, Nogues X et al. Microindentation for *in vivo* measurement of bone tissue mechanical properties in humans. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1877-85.
- Kopp P. The TSH receptor and its role in thyroid disease. *Cell Mol Life Sci*. 2001; 58:1301–22.
- Abel ED, Ahima RS, Boers ME, Elmquist JK, Wondisford FE. Critical role for thyroid hormone receptor  $\beta 2$  in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons. *J Clin Invest*. 2001; 107:1017–23.
- Macchia PE, Takeuchi Y, Kawai T, et al. Increased sensitivity to thyroid hormone in mice with complete deficiency of thyroid hormone receptor  $\alpha$ . *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:349–54.
- Nikrodhanond AA, Ortiga-Carvalho TM, Shibusawa N, et al. Dominant role of thyrotropin-releasing hormone in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *J Biol Chem*. 2006; 281:5000–7.

- Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone*. 2008; 43:418–26.
- Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a 20-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43:5568.
- Danese MD, Powe NR, Sawin CT et al. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 276:285-92.
- Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et al. American Thyroid Association for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1573-5.
- Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA et al. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the *São Paulo Ageing & Health Study*. *Cad. Saúde Pública* 2011, vol.27, no.1, Rio de Janeiro.
- Davies T, Larsen P. Thyrotoxicosis. William's Textbook of Endocrinology, 2003, 10<sup>th</sup> edition. Section 3: 374-422.
- Ross DS. Disorders that cause hyperthyroidism. UpToDate 2017: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
- Robson H, Siebler T, Stevens DA, Shalet SM, Williams GR. Thyroid hormone acts directly on growth plate chondrocytes to promote hypertrophic differentiation and inhibit clonal expansion and cell proliferation. *Endocrinology* 2000; 141: 3887–97.
- Barnard JC, Williams AJ, Rabier B, et al. Thyroid hormones regulate fibroblast growth factor receptor signaling during chondrogenesis. *Endocrinology* 2005; 146: 5568–80.
- Segni M, Leonardi E, Mazzoncini B, Pucarelli I, Pasquino AM. Special features of Graves' disease in early childhood. *Thyroid* 1999; 9: 871–7.
- Chawla R, Alden TD, Bizhanova A, Kadakia R, Brickman W, Kopp PA. Squamosal suture craniosynostosis due to hyperthyroidism caused by an activating thyrotropin receptor mutation (T632I). *Thyroid* 2015; 25: 1167–72.
- Rasmussen SA, Yazdy MM, Carmichael SL, Jamieson DJ, Canfield MA, Honein MA. Maternal thyroid disease as a risk factor for craniosynostosis. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 369–77.
- Mosekilde L, Melsen F. Effect of antithyroid treatment on calcium-phosphorus metabolism in hyperthyroidism. II: Bone histomorphometry. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978; 87: 751–8.
- Van den ven AC, Erdtsieck RJ. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. *The Netherlands J Medicine* 2008; 66(10): 428-32.

- Greenspan SL, Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130(9): 750-58.
- Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endoc Metab Clin N Am* 1990; 19(1): 35-63.
- Frizel D, Malleson A, Marks V. Plasma levels of ionised calcium and magnesium in thyroid disease. *Lancet* 1967; 1:1360.
- Jastrup B, Mosekilde L, Melsen F, et al. Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodelling in hyperthyroidism. *Metabolism* 1982; 31:126.
- Karsenty G, Bouchard P, Ulmann A, Schaison G. Elevated metabolic clearance rate of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 110:70.
- Thomas FB, Caldwell JH, Greenberger NJ. Steatorrhea in thyrotoxicosis. Relation to hypermotility and excessive dietary fat. *Ann Intern Med* 1973; 78:669.
- Amato G, Mazziotti G, Sorvillo F, et al. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone* 2004; 35:785.
- Park SE, Cho MA, Kim SH, et al. The adaptation and relationship of FGF-23 to changes in mineral metabolism in Graves' Disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:854.
- Cooper DS, Kaplan MM, Ridgway EC, et al. Alkaline phosphatase isoenzyme patterns in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1979; 90:164.
- MacLeod JM, McHardy KC, Harvey RD, et al. The early effects of radioiodine therapy for hyperthyroidism on biochemical indices of bone turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:49.
- Williams GR. Does serum TSH level have thyroid hormone independent effects on bone turnover? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2009; 5:10–11.
- Giusti M, Cecoli F, Ghiara C, et al. Recombinant human thyroid stimulating hormone does not acutely change serum osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand in patients under evaluation for differentiated thyroid carcinoma. *Hormones (Athens)* 2007; 6: 304–13.
- Martini G, Gennari L, De Paola V, et al. The effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels. *Thyroid* 2008; 18: 455–60.
- Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M, et al. Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2005; 20:480–6.



- Karga H, Papaioannou G, Polymeris A, et al. The effects of recombinant human TSH on bone turnover in patients after thyroidectomy. *J Bone Miner Metab.* 2010; 28: 35–41.
- Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients. *Thyroid* 1996; 6: 169-75.
- Boonya-Ussadorn T, Punkaew B, Sriassawaamorn N. A comparative study of bone mineral density between premenopausal women with hyperthyroidism and healthy premenopausal women. *J Med Associat Thailand* 2010; 93(suppl 6): S1–S5.
- Svare A, Nilsen TI, Bjørø T, et al. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 779-86.
- Jódar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of etiology and menopause. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 279-85.
- El Hadidy EM, Ghonaim M, Gawad SS et al. Impact of severity, duration and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. *BMC Endocrine Disorders* 2011; 11: 2-7.
- Ryan CS, Petkov VI, Adler RA. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1845-53.
- Udayakumar N, Chandrasekaran M, Rasheed MH, Suresh RV, Sivaprakash S. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis. *Singapore Med J* 2006; 47: 947–50.
- Garnero P, Vassy V, Bertholin A, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 78:955–59.
- Harvey RD, McHardy KC, Reid IW, et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72:1189–94.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; 332:767–73.
- Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2931–6.
- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001; 134:561–8.

- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int.* 2005; 77:139–44.
- Bours SP, van Geel TA, Geusens PP, et al. Contributors to secondary osteoporosis and metabolic bone diseases in patients presenting with a clinical fracture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1360–7.
- Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992; 37:500–3.
- Melton LJ, 3rd, Ardila E, Crowson CS, O'Fallon WM, Khosla S. Fractures following thyroidectomy in women: a population-based cohort study. *Bone.* 2000; 27:695–700.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta-analysis. *Thyroid.* 2003; 13:585–93.
- Lambrinoudaki I, Armeni E, Pliatsika P et al. Thyroid Function and Autoimmunity Are Associated With the Risk of Vertebral Fractures in Postmenopausal Women. *J Bone Miner Metab* 2016; 35(2): 227-33.
- Medimaps Group. (2016) TBS Reference Curves.
- Ock SY, Chung Y, Choi YJ. Changes in bone mineral density and trabecular bone score in Graves' disease patients after anti-thyroid therapy. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2016; 2:175-9.
- Moon JH, Kim KM, Oh TJ et al. The effect of TSH suppression on vertebral trabecular bone scores in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 102: 78-85, 2017
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 2012; 379(9821): 1142–54.
- Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA & Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006 16 583 591.
- Baran D. Thyroid Hormone and the Skeleton. In *Osteoporosis*, edn 4, ch 51, pp 1239-1247. Eds Marcus R & Feldman D. Oxford: Elsevier, 2013.
- Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130 (4): 350–6.
- Tauchmanová L, Nuzzo V, Del Puente A, et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas* 2004; 48: 299–306.

- Jódar E, Begoña López M, García L et al. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int.* 1998; 8: 311–6.
- Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992; 340: 9–13.
- Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1232–6.
- Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2657–64.
- Kim MK, Yun KJ, Kim MH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone* 2015; 71: 101–5.
- Kim B, Lee SH, Bae SJ, Kim HK, Choe JW, Kim HY, Koh J & Kim GS. The association between serum thyrotropin (TSH) levels and bone mineral density in healthy euthyroid men. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 396-403.
- Waring AC, Harrison S, Fink HA, et al. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 472–9.
- Wang LY, Smith AW, Palmer FL et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:300–7.
- Papaleontiou M, Hawley ST, Haymart MR. Effect of Thyrotropin Suppression Therapy on Bone in Thyroid Cancer Patients. *The Oncologist* 2016; 21: 165-71.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association (ATA) management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: ATA management guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.
- Karner I, Hrgović Z, Sijanović S, et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res* 2005; 10: 480–8.
- Lee MY, Park JH, Bae KS, et al. Bone mineral density and bone turnover markers in patients on long-term suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 55–60.

- Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Granada ML, Sanmartí A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 973–81.
- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001; 134: 561-8.
- Heijckmann AC, Huijberts MSP, Geusens P et al. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* 2005. 153: 23–9.
- Turner MR, Camacho X, Fischer HD et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *British Med J* 2011; 342: 1-9.
- Lee JS, Buzková P, Fink HA et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1876-83.
- Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95(1): 186– 93.
- Blum MR, Bauer DC, Collet TH et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055–65.

## CAPÍTULO 2

### MÉTODOS

- Para os trabalhos realizados para esta tese, foram seleccionadas amostras de populações de homens antes e após os 50 anos de idade e de mulheres na pré e na pós-menopausa, com hipertiroidismo clínico (etiologia por nódulo tóxico, bócio multinodular e doença autoimune da tiróide) e subclínico iatrogénico (tratamento com amiodarona e com hormona tiroideia em doentes com carcinoma diferenciado da tiróide submetidos a tiroidectomia total com ou sem iodo radioactivo e considerados clinicamente curados) de Consulta de Endocrinologia. Nenhum doente tinha sido previamente tratado para osteoporose ou massa óssea reduzida.

Os controlos foram retirados de uma amostra de indivíduos de consulta de Endocrinologia sem patologias nem medicações com repercussão no metabolismo ósseo.

Não havia história prévia de fracturas de fragilidade incluindo vertebrais nem sintomas de fractura vertebral quer nos doentes quer nos controlos.

-Nessas populações, todos os doentes e os controlos fizeram uma avaliação clínica completa incluindo todos os dados antropométricos e calculou-se o IMC ( $\text{Kg/m}^2$ ). Efectuaram-se ainda inquéritos para avaliação da ingestão de cálcio, de hábitos (medicamentosos, tabágicos e alcoólicos), da actividade física e dos estádios pré e pós-menopausa.

- Nessas populações a densidade mineral óssea (DMO) ( $\text{g/cm}^2$ ) foi avaliada na coluna lombar ( $\text{L}_1\text{-L}_4$ ), na anca (colo do fémur e total), no rádio distal (1/3 ou 33%) e no corpo inteiro e a composição corporal incluindo as massas gorda e magra (Kg) foram estudados por densitometria bifotónica (DXA) utilizando o densitómetro QDR Discovery W (Hologic Inc.) da Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda. (CEDML), tendo todos os exames sido efectuados e analisados pela autora da tese.

Quer nos doentes quer nos controlos, a DMO foi qualificada em osteoporose, massa óssea reduzida e massa óssea normal, conforme as recomendações da *International Society Clinical Densitometry* (ISCD), pelo Z-score (ou pelo T-score após a menopausa e em homens com mais de 50 anos) mais baixo obtido na coluna lombar, no fémur e no rádio distal. (Schousboe JT 2013)

Procedeu-se ao uso da técnica *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) para avaliar a presença de fracturas vertebrais. Para tal, as imagens laterais da

coluna toracolombar em DXA foram analisadas e cada vértebra foi avaliada quantitativamente através de morfometria com medições da altura do corpo vertebral em 6 pontos e classificada pelo Método Semiquantitativo de Genant em tipo de fractura (cunha, bicôncava e esmagamento) e sua gravidade (% de deformidade). (Genant HK 1993)

Todos os exames de VFA foram efectuados e analisados pela autora desta tese.

A utilização e a publicação de estudos com esta tecnologia em Portugal foi efectuada de forma pioneira pelo nosso grupo de investigação liderado pelo Professor Doutor Mário Rui Mascarenhas.

Para confirmar a presença de fracturas vertebrais, todos os participantes efectuaram radiografia simples da coluna vertebral (em projecções frontal e lateral) no mesmo dia ou até 7 dias depois, que foi revista por um imagiologista. Nos casos em que havia desacordo, um segundo imagiologista foi consultado e apenas os casos positivos pelas duas técnicas foram considerados nos resultados. As radiografias convencionais foram imagens electrónicas produzidas por equipamento digital de raio X e foram visualizadas utilizando uma estação de elevada resolução para imagiologia médica.

Avaliou-se ainda o *Trabecular Bone Score* (TBS), um índice calculado da análise das variações cinza de exames DXA, com recurso ao método do variograma. (Bousson V 2012)

Para tal utilizámos o *software* TBS iNsight™ versão 3.0.2.0, Grupo Medimaps, Mérignac, France.

A utilização e a publicação de estudos com esta tecnologia em Portugal foi efectuada de forma pioneira pelo nosso grupo de investigação liderado pelo Professor Doutor Mário Rui Mascarenhas.

- Procedeu-se a colheita de sangue em jejum para avaliação de hemograma e bioquímica, função tiroideia, metabolismo fosfocálcico e estudo hormonal básico.
- A função das células do tecido ósseo, nomeadamente dos osteoblastos e dos osteoclastos foi estudada pelos doseamentos séricos da fosfatase alcalina óssea, da osteocalcina e do beta-crosslaps (CTX), respectivamente.
- Os dados obtidos foram comparados com os de uma população considerada saudável: cada doente foi emparelhado pela idade (limites 6 a 11 meses) e pela estatura (limites 1 a 3 cm) com um indivíduo que efectuou a mesma

avaliação clínica, antropométrica e de estudo da densidade mineral óssea e composição corporal, com a tecnologia VFA e TBS, bem como os restantes dados bioquímicos e hormonais.

- *Critérios de exclusão* (para doentes e controlos): hipo e hiperparatiroidismo, hipogonadismos, diabetes mellitus, hipo e hipercortisolismo, défice e insuficiência de vitamina D, doenças inflamatórias intestinais, malabsorção intestinal, doenças renais e hepáticas; fármacos tais como esteroides sexuais, corticosteroides, anti-androgénicos e anti-estrogénicos, análogos GnRH, SERMS, cálcio, vitamina D, ranelato de estrôncio, PTH e análogos e bisfosfonatos.

- Nenhum dos doentes tinha sido previamente tratado com anti-tiroideus nem com fármacos para osteoporose ou massa óssea reduzida.

- Todos os doentes deram o seu consentimento informado, de acordo com o protocolo aprovado pelo comité de ética da instituição e baseado na declaração de Helsínquia.

## **2.1 ESTATURA E PESO**

A estatura e o peso foram determinados na data da realização dos exames de densitometria bifotônica e os métodos foram os seguintes:

### **Medição da estatura**

A estatura foi determinada em todas as pessoas estudadas através de um instrumento de medição, em madeira (craveira) estando o indivíduo na posição ortostática e descalço.

### **Determinação do peso**

O peso dos indivíduos foi determinado com a balança da marca “Seca”, modelo M 01-22-07-215, fabricada na Alemanha. Cada pessoa foi pesada com vestuário do tipo roupa interior e leve.



## 2.2 DOSEAMENTOS NO SANGUE PERIFÉRICO

Colheitas de sangue foram efectuadas entre as 08,00 horas e as 09,00 horas, com um jejum de cerca de 12 horas, por punção venosa da veia cubital para os vários doseamentos bioquímicos e hormonais.

### - Osteocalcina (ou N-MID Osteocalcina)

A osteocalcina é a proteína não colagénica mais importante da matriz óssea; é uma proteína de ligação do cálcio do osso que está dependente da vitamina K; é produzida pelos osteoblastos sob estimulação da vitamina D durante a formação óssea; após a sua produção é libertada para a matriz óssea e para a circulação sanguínea. A molécula completa da osteocalcina tem 49 aminoácidos mas é muito instável porque sofre clivagem de uma protease que a transforma numa fracção mais pequena e mais estável chamada N-MID (aminoácidos 1-43). A sua concentração no sangue relaciona-se com o metabolismo dos osteoblastos e com a formação óssea em patologias como a osteoporose, os hiperparatiróidismos primário e secundário e a doença de Paget. Assim, é um dos marcadores da remodelação óssea, pelo que na osteoporose e na hipercalcemia se utiliza para monitorizar o tratamento com anti-reabsortivos.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por imunoensaio de electroquimioluminescência ou “ECLIA” com o equipamento “Elecsys” e “Cobas” da empresa Roche. A técnica utiliza dois anticorpos monoclonais biotinizados, em sanduíche, especificamente dirigidos contra os epítomos no fragmento N-MID e no fragmento N-terminal. Assim, o ensaio detecta o fragmento N-MID assim como a osteocalcina intacta.

Os valores de referência são:

- homens: 4,6-65,4 ng/ml
- mulheres pré-menopausa: 6,5-42,3 ng/ml
- mulheres pós-menopausa: 5,4-59,1 ng/ml

(Ferron M 2010. Funaoka H 2010)

### - CTX (beta-CTx ou beta-CrossLaps)

Mais de 90% da matriz orgânica do osso é constituída por colagénio tipo 1, que é sintetizado principalmente no osso. Durante o metabolismo ósseo fisiológico o colagénio tipo 1 maduro é degradado, pelo que pequenos fragmentos passam para a circulação sanguínea e são excretados pelos rins. Nas situações fisiológicas ou patológicas em que existe um aumento da reabsorção óssea o colagénio tipo 1 é degradado em maior extensão e por isso os seus níveis sanguíneos elevam-se. Assim, considera-se que os seus

níveis séricos reflectem a actividade dos osteoclastos. De maior importância são os fragmentos do colagénio tipo 1 denominados telopeptídeos do terminal C beta-isomerizados (beta-CTx), porque são altamente específicos da degradação do colagénio tipo 1 dominante no osso. Verifica-se elevação dos seus níveis séricos em doentes que têm aumento da reabsorção óssea e a redução dos mesmos nos doentes tratados com fármacos anti-reabsortivos. Assim, é útil o seu doseamento em patologias como a osteoporose e na monitorização da terapêutica anti-reabsortiva.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por imunoensaio de electroquimioluminescência ou “ECLIA”, com o equipamento “Elecsys” e “Cobas” da empresa Roche.

Esta técnica utiliza 2 anticorpos monoclonais, em sanduiche, cada um reconhecendo epítomos específicos dos octapeptídeos lineares beta-8AA (EKAHD-beta-GGR). Esta técnica quantifica todos os fragmentos de degradação do colagénio tipo 1 que contêm os octapeptídeos isomerizados beta-8AA em duplicado (beta-CTx).

Os valores de referência são:

-homens 30-50 anos 0,158-0,584 ng/ml; 50-70 anos 0,104-0,704 ng/ml;  
após 70 anos 0,164-0,854 ng/ml

-mulheres na pré-menopausa 0,162-0,573 ng/ml

-mulheres na pós-menopausa 0,330-1,008 ng/ml

(Okabe R 2001)

### **- Fosfatase Alcalina Óssea**

Os níveis séricos de fosfatase alcalina óssea parecem reflectir o estado metabólico dos osteoblastos, sendo por isso importantes para o estudo do processo de remodelação óssea. São um indicador da actividade osteoblástica e por isso o seu doseamento no soro tem sido útil no diagnóstico e seguimento de doenças metabólicas do osso nomeadamente na osteodistrofia renal, na doença de Paget, nos hiperparatiroidismos primário e secundário e na osteoporose. São também importantes na monitorização da terapêutica anti-osteoporótica.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por um método ELISA denominado “OSTASE-EIA” da empresa IDS e corresponde a um ensaio imunoenzimático de fase sólida em microplaca com utilização de um anticorpo monoclonal anti-BAP (anti-fosfatase alcalina óssea). O equipamento utilizado foi um sistema vulgar para microelisa.

As amostras contendo fosfatase alcalina óssea vão reagir com uma solução contendo um anticorpo monoclonal fosfatase alcalina óssea-específico (IgG de ratinho) marcado com biotina.

Os valores de referência são:

- homens: 4-20  $\mu\text{g/l}$
- mulheres na pré-menopausa: 4-14  $\mu\text{g/l}$
- mulheres na pós-menopausa: 8-22  $\mu\text{g/l}$

(Van Strealen JP 1991. Garnero P 1993. Epstein S 1988)

### **- Fosfatase Alcalina Total**

A fosfatase alcalina no soro é constituída por 4 genótipos estruturais que são o tipo fígado-osso-rim (o mais importante), o tipo intestinal, o tipo placentário e a variante de células germinais. Existe no fígado, nos rins, no baço, na placenta, na próstata, no intestino delgado, nos leucócitos e nos osteoblastos. As crianças e os jovens, devido ao crescimento e à actividade aumentada dos osteoblastos, podem ter níveis fisiologicamente elevados de fosfatase alcalina sérica. A fosfatase alcalina está aumentada de forma patológica na icterícia obstrutiva, em tumores malignos, nas fracturas e em doenças ósseas como doença de Paget, hipertiroidismo, hiperparatiroidismos, raquitismos e osteomalacia.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por um ensaio colorimétrico de acordo com um método padronizado e recomendado pela Federação Internacional de Química Clínica. O equipamento é “Cobas” da empresa Roche/Hitachi.

Na presença de iões magnésio e zinco, o p-nitrofenil fosfato é clivado por fosfatases formando fosfato e p-nitrofenol. Este é directamente proporcional à actividade catalítica da fosfatase alcalina, que é então determinada medindo o aumento da absorvância.

Os valores de referência são: 15-105 U/l.

(Van Strealen JP 1991. Garnero P 1993. Epstein S 1988)

### **- Hormona Paratiroideia Intacta (PTHi)**

A hormona paratiroideia é produzida nas paratiroides e segregada para a circulação sanguínea, pelo que a sua medição permite a determinação directa da actividade secretora destas glândulas. A molécula intacta tem 84 aminoácidos com um fragmento N-terminal que é biologicamente activo mas de curta semivida. Esta hormona juntamente com a calcitonina e a vitamina D controla o metabolismo fosfo-cálcico, mantendo a calcemia estável; mobiliza o cálcio do esqueleto, aumenta a absorção intestinal de cálcio e a eliminação renal de fosfatos. A hipocalcemia estimula a sua secreção, enquanto a hipercalcemia a inibe.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por imunoensaio de electroquimioluminescência ou “ECLIA”, com o equipamento “Elecsys” e “Cobas” da empresa Roche.

O ensaio “Elecsys” para determinar a PTH intacta utiliza a técnica sanduíche, em que o anticorpo monoclonal biotinilado reage com o fragmento N-terminal (1-37) e um anticorpo monoclonal marcado com um complexo de ruténio reage com o fragmento C-terminal (38-84). Os anticorpos utilizados neste ensaio são reactivos com os epítomos localizados nas regiões de aminoácidos 26-32 e 37-42. O ensaio total dura 18 minutos.

Os valores de referência são: 10-73 pg/ml.  
(Morales AI 2009. Hermesen D 2002)

### **- Vitamina D**

A vitamina D, inicialmente assim denominada porque o seu défice foi associado ao raquitismo, sabe-se actualmente que é uma hormona com múltiplas funções orgânicas que ultrapassam e em muito o sistema esquelético. A vitamina D inclui as formas D2 (proveniente de vegetais, levedura e cogumelos) e a forma D3 (sintetizada na pele por acção dos raios ultravioleta sobre o 7-deidrocolesterol). Esta vitamina D (D2+D3) vai sofrer uma hidroxilação no fígado transformando-se em 25-OH-vitamina D, cuja concentração total no soro ou no plasma é a que melhor reflecte o estado do organismo em vitamina D. Nos últimos anos, o valor ideal de 25-OH-vitamina D tem sido alvo de muitos estudos e discussões científicas, principalmente porque parece existir uma insuficiência generalizada em várias populações saudáveis e com razoável exposição solar por todo o mundo, e portanto o significado real dessa constatação permanece por clarificar. Contudo, as várias sociedades científicas mundiais consideram que 30 ng/ml (ou 80 nmol/l) será o limite mínimo suficiente para a saúde do osso. Alguns estudos têm sugerido que o défice de vitamina D se pode associar a doenças cardiovasculares, neoplasias, doenças autoimunes e doenças infecciosas.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por imunoensaio quimioluminescente competitivo (CLIA), com o equipamento “LIAISON” da empresa DiaSorin.

Durante a primeira incubação, a 25-OH-vitamina D é dissociada da sua proteína de ligação e liga-se ao anticorpo específico na fase sólida. Ao fim de 10 minutos é adicionado o marcador vitamina D ligado a um derivado de isoluminol. Após uma segunda incubação de 10 minutos, o material não ligado é removido com um ciclo de lavagem. Seguidamente, os reagentes iniciadores são adicionados e inicia-se uma reacção quimioluminescente rápida. O sinal de luz é medido por um fotomultiplicador como unidades de luz relativas (RLU), sendo inversamente proporcional à concentração de 25-OH-vitamina D presente nos calibradores, nos controlos ou nas amostras.

Os valores de referência são: suficiência  $\geq 30$  ng/ml. Toxicidade  $> 100$  ng/ml.

(Enko D 2015. Hart GR 2006)

### **- Cálcio**

O cálcio, o elemento mineral mais abundante no organismo, encontra-se em cerca de 99% presente no osso sob a forma de hidroxapatite e na percentagem restante nos diversos tecidos e líquidos extracelulares onde exerce um papel crucial na manutenção dos fenómenos celulares de vida: excitabilidade dos músculos esquelético e cardíaco, activação enzimática e conservação da integridade e permeabilidade da membrana celular, coagulação do sangue e condução neuromuscular. Os seus níveis séricos são mantidos em limites muito estritos pela ação conjunta de hormonas como PTH, vitamina D e calcitonina. Os seus valores séricos estão elevados em neoplasias incluindo o mieloma múltiplo, nos hiperparatiroidismos primário e secundário e nas situações em que há elevação da PTH e da vitamina D. Encontram-se reduzidos no hipoparatiroidismo, na pancreatite e em nefropatias.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por um método espectrofotométrico colorimétrico, com o equipamento “Cobas” da empresa Roche/Hitachi.

Os iões de cálcio reagem com 5-nitro-5'-metil-BAPTA (NM-BAPTA) em condições alcalinas formando um complexo. Numa segunda etapa, este complexo reage com EDTA. A alteração da absorvância é directamente proporcional à concentração de cálcio e é medida fotometricamente.

Os valores de referência são: 8,6-10,2 mg/dl (2,1-2,5 nmol/l)

(Goldstein D 1990)

### **- Fósforo**

O fósforo é um elemento mineral que se encontra em cerca de 88% no osso sob a forma de fosfato de cálcio. A restante percentagem está envolvida no metabolismo intermédio dos hidratos de carbono, nos fosfolípidos, nos ácidos nucleicos e no ATP. Circula no sangue nas formas de fosfato inorgânico e de ácido fosfórico organicamente ligado. A estabilidade dos seus níveis no sangue é feita pela interação entre PTH e vitamina D, variando inversamente com os níveis da calcemia. A hiperfosfatemia surge na insuficiência renal, na intoxicação por vitamina D e no hipoparatiroidismo. A hipofosfatemia surge no hiperparatiroidismo e no raquitismo.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por um método espectrofotométrico ultravioleta, com o equipamento “Cobas” da empresa Roche/Hitachi.

O método baseia-se na reacção do fosfato com o molibdato de amónio e formação de fosfomolibdato de amónio, com a subsequente redução para azul de molibdénio. Podem surgir problemas na estabilidade do reagente com este método. A adição de um acelerador provoca uma taxa de reacção mais rápida e a aplicação do branco da amostra produz resultados mais precisos. A concentração de fosfomolibdato formado é directamente proporcional à concentração de fosfato inorgânico e é medida fotometricamente.

Os valores de referência são: 2,5-4,5 mg/dl (0,81-1,45 nmol/l)

(Goldstein D 1990)

### **- TSH, Hormona estimuladora da tiroide ou Tirotropina**

A TSH é uma glicoproteína formada por uma cadeia alfa que é semelhante à das hormonas LH, FSH e HCG e uma cadeia beta que é específica da TSH. É segregada pelas células basófilas da hipófise anterior segundo um ritmo circadiano e vai estimular todas as fases de formação e secreção das hormonas da tiroide. Tem também um efeito proliferador. Alterações das concentrações séricas das hormonas tiroideias, mesmo que mínimas, conduzem a alterações importantes dos níveis séricos de TSH. Por isso se considera que a TSH é um parâmetro muito sensível e específico para avaliar a função da tiroide e de todo o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por imunoensaio de electroquimioluminescência ou “ECLIA”, com o equipamento “Elecsys” e “Cobas” da empresa Roche.

O teste utiliza anticorpos monoclonais especificamente dirigidos contra a TSH humana. Os anticorpos são marcados com complexo de ruténio, são constituídos por uma unidade quimérica de componentes específicos de origem humana e de ratinho e por isso os efeitos de interferência causados pelos anticorpos humanos anti-ratinho são maioritariamente eliminados. A técnica é de sanduíche e dura no total 18 minutos. Há uma primeira incubação da amostra com anticorpo monoclonal biotinilado específico contra a TSH que reage com um anticorpo monoclonal específico anti-TSH marcado com complexo de ruténio formando uma sanduíche. Seguidamente, após a adição de micropartículas revestidas de estreptavidina, o complexo formado liga-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina. A mistura é aspirada para a célula de leitura onde as micropartículas são aspiradas magneticamente à superfície do eléctrodo. Os elementos não

ligados são removidos com ProCell/ProCell M. A aplicação de uma corrente eléctrica ao eléctrodo induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador. Os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de uma calibração de 2 pontos, e numa curva principal incluída no código de barras dos reagentes ou no código de barras electrónico.

Os valores de referência são: 0,01-5,0  $\mu$ UI/ml

#### **- Tiroxina Livre ou T4 Livre**

A T4 é a principal hormona segregada pela tiroide para a circulação sanguínea. Em conjunto com a T3 exerce acções de regulação do metabolismo, actuando sobre o crescimento e o metabolismo ósseo, sobre o desenvolvimento do sistema nervoso e das gónadas e influenciando todo o sistema cardiovascular. A T4 circula na corrente sanguínea como uma mistura de hormona livre e de hormona ligada em 75% à sua proteína de ligação, em 15% à pré-albumina e em 10% à albumina. A T4 livre é a forma não ligada e biologicamente activa, sendo apenas 0,03% da T4 total. A vantagem de se determinar a hormona livre em vez da total, é que dessa forma não há influência das alterações das concentrações e das propriedades das proteínas de ligação; assim, é uma medida mais fiel da função tiroideia.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por imunoensaio de electroquimioluminescência ou “ECLIA”, com o equipamento “Elecsys” e “Cobas” da empresa Roche.

Neste ensaio, que dura 18 minutos, um anticorpo específico anti-T4 marcado com um complexo de ruténio é utilizado para determinar a concentração da tiroxina livre. Numa 1ª incubação junta-se a amostra com os anticorpos específicos anti-T4 marcados com um complexo de ruténio; após a incorporação da T4 biotinilada e das micropartículas revestidas com estreptavidina, os locais de fixação ainda livres do anticorpo marcado são ocupados, formando-se um complexo anticorpo-hapteno; o complexo formado liga-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina; a mistura da reacção é aspirada para a célula de leitura onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo; os elementos não ligados são então removidos com ProCell/ProCell M; seguidamente aplica-se uma corrente eléctrica ao eléctrodo que induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador; os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de uma calibração de 2-pontos e numa curva principal incluída no código de barras do reagente.

Os valores de referência são: 0,6-2,0 ng/dl

### **- Triiodotironina Livre ou T3 Livre**

Tal como a T4, a triiodotironina (T3) é também segregada pela tiroide para a circulação sanguínea, exercendo com a T4 acções de regulação do metabolismo basal, actuando sobre o crescimento e o metabolismo ósseo, sobre o desenvolvimento do sistema nervoso e das gónadas e influenciando todo o sistema cardiovascular.

A T3 circula na corrente sanguínea como uma mistura equilibrada de hormona livre e de hormona ligada a várias proteínas de ligação, cuja percentagem de distribuição e de ligação é ainda objecto de discussão. A T3 livre é a forma não ligada e biologicamente activa, sendo 0,2-0,4% da T3 total. A vantagem de se determinar a forma livre em vez da total, é que dessa forma não há influência das alterações das concentrações e das propriedades das proteínas de ligação; assim, é uma medida mais fiel da função tiroideia, principalmente nos casos de hipertiroidismo e tirotoxicose.

A sua determinação no soro e no plasma foi feita por imunoensaio de electroquimioluminescência ou “ECLIA”, com o equipamento “Elecsys” e “Cobas” da empresa Roche.

Neste ensaio, que dura 18 minutos, um anticorpo específico anti-T3 marcado com um complexo de ruténio é utilizado para determinar a concentração da triiodotironina livre. Numa 1ª incubação junta-se a amostra com os anticorpos específicos anti-T4 marcados com um complexo de ruténio; após a incorporação da T3 biotinilada e das micropartículas revestidas com estreptavidina, os locais de fixação ainda livres do anticorpo marcado são ocupados, formando-se um complexo anticorpo-hapteno; o complexo formado liga-se à fase sólida pela interação da biotina e da estreptavidina; a mistura da reacção é aspirada para a célula de leitura onde as micropartículas são fixadas magneticamente à superfície do eléctrodo; os elementos não ligados são então removidos com ProCell/ProCell M; seguidamente aplica-se uma corrente eléctrica ao eléctrodo que induz uma emissão quimioluminescente que é medida por um fotomultiplicador; os resultados são determinados com base numa curva de calibração gerada especificamente pelo analisador, através de uma calibração de 2-pontos e numa curva principal incluída no código de barras do reagente.

Os valores de referência são: 2,1-5,0 pg/ml

(Sánchez-Carbayo M 1999. Dunlap D 1990. Spencer CA 2000)



## 2.3 ABSORCIOMETRIA POR RAIOS-X DE ENERGIA DUPLA (DXA)

A absorciometria por raio-X de energia dupla (DXA) é um dos métodos de quantificação da mineralização óssea.

A determinação da massa óssea é designada por conteúdo mineral ósseo (CMO), definida como a quantidade total de osso medida pela absorciometria, e por DMO (o valor do CMO dividido pelo valor da área óssea); os valores da DMO são usados para referência e para o desenho dos gráficos dos exames.

Os densitómetros radiológicos quantificam a densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar, na extremidade proximal do fémur e noutras regiões do corpo e ainda as massas magra e gorda totais do corpo.

O circuito para a realização da densitometria é constituído basicamente pelo densitómetro, o qual é controlado por um operador através um sistema informático que contém um programa específico para cada modelo e marca de densitómetro. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Sowers MF 1997. Baran DT 1997. Levis S 1998. Blake GM 1998. Bonnick SL 1998. Faulkner KG 1998. Van Kuijk C 1999. Nelson DA 1999. Miller PD 1999. Faulkner KG 2001)

A técnica DXA utiliza um gerador de raios-X de alta estabilidade para produzir fótons com um largo espectro de níveis de energia. A saída de fótons é filtrada de modo a produzir dois picos distintos de fótons, que são indispensáveis para distinguir o tecido ósseo dos tecidos moles (massa gorda e massa magra).

O denominado modelo com feixe de raios-X em geometria de leque produz um fluxo de fótons maior e a detecção da radiação é efectuada por um conjunto de detectores múltiplos colocados no braço móvel do densitómetro. Identifica mais facilmente as estruturas vertebrais e como a fonte e os detectores estão no braço em C que faz uma rotação, os exames do perfil da coluna podem ser feitos com o doente deitado em decúbito dorsal. Esta tecnologia também permite os estudos da morfometria vertebral para a investigação de fracturas vertebrais, descrita mais à frente. (Steiger P 1994)

Relativamente ao grau da filtração, ele depende da espessura do indivíduo, visto que os fótons atravessam a pessoa e o tecido ósseo é diferenciado dos restantes tecidos moles pela atenuação dos fótons de alta e de baixa energia. Deste modo é possível o cálculo do CMO de um corpo inteiro ou dos tecidos moles do corpo *in vivo*. (Hologic Inc. 2003)

A exactidão dos exames DXA é limitada pela variação da composição do tecido mole. Devido ao elevado conteúdo em hidrogénio, a gordura tem um

coeficiente de atenuação diferente do tecido magro e as diferenças na composição do tecido mole na passagem do feixe de raios-X para o osso podem causar erros na medição da DMO. (Mazess RB 1991)



**Figura 1.** Imagem do densitómetro radiológico QDR Discovery W (Hologic Inc.), com o qual realizámos os trabalhos.

O densitómetro é constituído por uma mesa especial que permite uma posição confortável (decúbito dorsal) para o indivíduo (Figura 1). O braço do densitómetro posiciona o feixe de raios-X em qualquer região do corpo. O operador utiliza os botões do painel de controlo para posicionar o braço do equipamento radiológico directamente em cima das estruturas anatómicas para definir a área a estudar. No braço do densitómetro radiológico está colocado um feixe *laser* de intensidade fraca, que indica a posição exacta do feixe de fótons, ao projectar uma mancha de luz vermelha de *laser* directamente sobre a superfície do indivíduo. Nos exames da coluna lombar, da anca e do corpo inteiro o indivíduo a ser estudado está deitado de um modo confortável sobre um colchão especial. O densitómetro incorpora um painel de controlo.

Em anexo à mesa do densitómetro, existe um sistema computadorizado de análise que permite ao operador controlar o processamento do exame, analisar, arquivar os resultados obtidos e imprimir os relatórios com os dados. Este sistema integrado permite determinar a área em  $\text{cm}^2$ , o conteúdo mineral ósseo (CMO) em g e a densidade mineral óssea (DMO) em  $\text{g}/\text{cm}^2$ . (Figura 2)



**Figura 2-** Densitómetro com o indivíduo deitado e sistema computadorizado anexo com o operador.

A DXA mede a DMO em regiões centrais, como a coluna lombar e a anca, em locais periféricos do esqueleto, como o antebraço distal, o calcâneo e as falanges e no corpo inteiro. A DXA é um método não invasivo, rápido, preciso e seguro. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Sowers MF 1997. Baran DT 1997. Levis S 1998. Blake GM 1998. Bonnick SL 1998. Faulkner KG 1998. Van Kuijk C 1999. Nelson DA 1999. Miller PD 1999. Faulkner KG 2001)

A alta precisão da DXA permite o exame de locais centrais do esqueleto para o diagnóstico e a monitorização de tratamentos que actuam na massa óssea. A eficácia da terapêutica com os bisfosfonatos relaciona-se com pequenas variações da massa óssea. (Hochberg MC 1998)

A maioria dos trabalhos sobre a resposta ao tratamento baseia-se nas medições das zonas centrais do esqueleto: é a técnica padrão com a qual todas as outras técnicas são comparadas. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Sowers MF 1997. Baran DT 1997. Levis S 1998. Blake GM 1998. Bonnick SL 1998. Faulkner KG 1998. Van Kuijk C 1999. Nelson DA 1999. Miller PD 1999. Faulkner KG 2001. Watts NB 1990. Black DM 1996.)

### ***Contraindicações***

- mulheres grávidas
- doentes submetidos a procedimentos recentes com administração de radioisótopos ou exames radiológicos com produtos de contraste, nomeadamente a ingestão de bário ou a injeção de substância rádio-opaca, que podem interferir nos resultados, devem adiar os exames em duas a três semanas.
- os doentes devem ser inquiridos sobre a existência de objectos metálicos sub-dérmicos que podem alterar os resultados da referida região, como por exemplo agrafos cirúrgicos, *clipes*, etc. (Hologic Inc.2003. Pedroso Lima 1999)

## *Análise dos resultados*

Posteriormente, os resultados da DMO são analisados, isto é, relacionados com os valores obtidos para uma população de referência saudável, que são habitualmente cedidos pelos fabricantes do densitómetro. Os factores étnicos, genéticos e do ambiente são importantes na comparação com a população de um certo local geográfico. No que se refere à mulher, é importante saber se está na pré-menopausa, na peri-menopausa ou na pós-menopausa e o número de anos na pós-menopausa. Na meia-idade estes factores são mais relevantes do que a idade cronológica para interpretação dos resultados da DMO. Depois dos 65 anos a idade que se deve utilizar é a idade cronológica. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Sowers MF 1997. Baran DT 1997. Levis S 1998. Blake GM 1998. Bonnick SL 1998. Faulkner KG 1998. Van Kuijk C 1999. Nelson DA 1999. Miller PD 1999. Faulkner KG 2001)

Os valores obtidos no exame de um indivíduo são comparados com os de exames realizados previamente em populações de referência, que o programa informático pesquisa automaticamente; os critérios de selecção relacionam-se com a pessoa examinada no que se refere à idade, ao sexo e à etnia. A utilização clínica das curvas da população de referência facilita a interpretação do estado do esqueleto de um indivíduo quando comparado com os indivíduos da mesma idade. (Blake GM 1998. Pedroso Lima 1999)

As curvas de referência cedidas pelo fabricante foram as utilizadas.

### Z-Score ou Índice-Z e relação com a idade

O valor do índice-Z, que se apresenta como uma percentagem, corresponde à relação da massa óssea de um indivíduo com a média da massa óssea de indivíduos da mesma idade, sexo e etnia. O indivíduo pode ter uma massa óssea reduzida mas ela pode ser típica dos indivíduos dessa idade. Assim, o índice-Z representa o número de desvios-padrão (DP) do indivíduo acima ou abaixo do valor de referência para a idade. Um índice-Z de 0,0 indica que a DMO em estudo é exactamente a mesma que a do valor de referência. Um índice-Z -3,0 DP indica que a DMO é três desvios-padrão abaixo de um valor de referência relacionado com a idade. Se o valor do índice-Z estiver vários desvios-padrão (DP) abaixo da média para a idade, vários factores além da perda óssea relacionada com a idade podem estar envolvidos no processo de perda de massa óssea. O índice-Z tem um significado de prognóstico. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Sowers MF 1997. Baran DT 1997. Levis S 1998. Blake GM 1998. Bonnick SL 1998. Faulkner KG 1998. Van Kuijk C 1999. Nelson DA 1999. Miller PD 1999. Faulkner KG 2001. Hologic Inc. 2003. Pedroso Lima 1999)

### T-Score ou Índice-T e fragilidade óssea

O índice-T, que se apresenta como uma percentagem, é a relação da massa óssea de um indivíduo com a média do pico máximo de massa óssea de um grupo de jovens adultos normais do mesmo sexo e etnia. O índice-T é o número de DP em que a DMO do indivíduo se localiza em relação ao valor de referência de uma população jovem e adulta.

Um índice-T de 0,0 indica que o valor em estudo é exactamente o mesmo que o valor da população jovem e adulta de referência. Um índice-T de -2,0 indica que o valor está dois DP abaixo do valor da população de referência jovem e adulta. O índice-T corresponde à fragilidade óssea e clinicamente tem o significado de diagnóstico ou de prevenção. (Bonnick SL 1996. Wahner HW 1996. Sowers MF 1997. Baran DT 1997. Levis S 1998. Blake GM 1998. Bonnick SL 1998. Faulkner KG 1998. Van Kuijk C 1999. Nelson DA 1999. Miller PD 1999. Faulkner KG 2001. Hologic Inc. 2003. Pedroso Lima 1999)

Abaixo, na figura 3 apresenta-se um exemplo de uma mulher com osteoporose.

# Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda.

Unidade de Osteoporose

Av. António Augusto de Aguiar, 56 r/c Dto, 1050-017 Lisboa

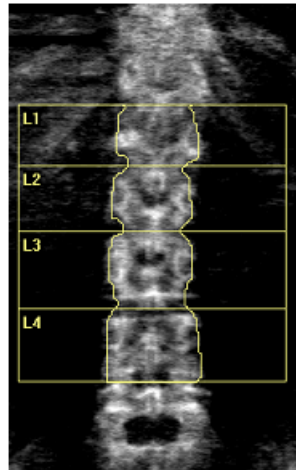
Telephone: 351-213 520 480

E-Mail:

Fax: 351-21

Name:	Sex: Female	Height: 145.0 cm
PatientID: 102614	Ethnicity: White	Weight: 49.2 kg
DOB: 11 May 1934	Menopause Age: 54	Age: 75

Referring Physician: Prof Mário Mascarenhas



1 = 1.133, 40 = 47.4  
11 = 11.9

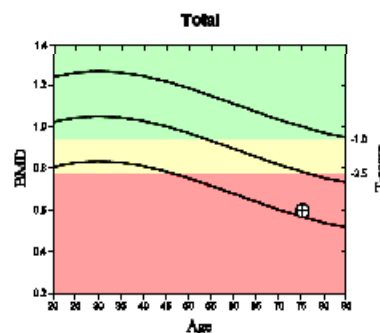
## Scan Information:

Scan Date: 23 September 2009 ID: A0923090L  
Scan Type: f Lumbar Spine  
Analysis: 23 September 2009 12:07 Version 12.6.7  
Lumbar Spine (auto low density)  
Operator: MD  
Model: Discovery W (S/N 80112)  
Comment: Menopausa s/TH. #OP colles.  
Hipercolesterolemia

## DXA Results Summary:

Region	Area (cm <sup>2</sup> )	BMC (g)	BMD (g/cm <sup>3</sup> )	T-score	PR (%)	Z-score	AM (%)
L1	8.74	3.43	0.392	-4.8	42	-2.7	57
L2	8.99	5.04	0.560	-4.3	54	-1.9	73
L3	11.13	7.43	0.668	-3.8	62	-1.3	83
L4	12.80	8.91	0.696	-3.8	62	-1.2	84
Total	41.65	24.80	0.595	-4.1	57	-1.7	76

1st BMD CV 1.0%, ACF=1.000, BCF=1.000, TH = 3.541  
WHO Classification: Osteoporosis  
Fracture Risk: High



Comment:

T-score w. White Female; Z-score w. White Female. Source: BMDSC/Hologic

HOLOGIC®

Figura 3- Exame da coluna lombar L1-L4, de uma mulher de 75 anos, com T-score -4,1. Osteoporose.

## PROCEDIMENTOS NA DETERMINAÇÃO DA MASSA ÓSSEA

Este exame radiológico obriga a uma série de etapas até à obtenção dos resultados da composição corporal. Os aparelhos actuais obrigam à calibração diária. Antes do início do primeiro exame do dia é indispensável a execução de uma calibração com o objectivo de se assegurar a qualidade técnica do sistema.

Quando se começa o exame a um novo indivíduo no densitómetro, é necessário seleccionar um ficheiro da directoria principal para se adicionar os dados pessoais do doente. O nome e a identificação do doente são obrigatórios e peças fundamentais na informação. Os dados pessoais são criados para cada doente numa directoria especial. Este ficheiro contém, além do espaço para a identificação do indivíduo (nome e número), o endereço, a data de nascimento e da idade da menopausa e uma zona para comentários pertinentes referentes à história de doenças ósseas (nomeadamente fracturas), tratamentos e/ou outras doenças.

A filosofia básica para a interface do operador e do fluxo do programa informático é a mesma para cada tipo de exame. O doente é posicionado em decúbito na mesa do densitómetro (sentado no exame do antebraço distal) e uma opção de exame de densitometria é seleccionada a partir do programa informático. Com o auxílio de um ponteiro laser o operador posiciona a pessoa. Define-se uma área para o exame da região (ROI – “region of interest” ou região de interesse). Quando o operador está satisfeito com os parâmetros do exame de densitometria e com a região de interesse, o programa informático começa a coleccionar os dados da densitometria. O braço do densitómetro move-se para trás e para a frente ao longo do indivíduo, ou efectua um movimento de rotação do braço na região lombar para a aquisição dos dados do perfil da coluna. O sistema completa o exame radiológico sem intervenção do técnico e assinala o final do exame com um som estridente bastante audível.

Posteriormente, a análise do exame ou é efectuada imediatamente ou o operador salva os resultados respectivos para análise posterior. Quando se solicitam os dados da análise, o programa informático analisa-os automaticamente. Se o operador não concordar com a análise, as regiões de interesse podem ser redefinidas manualmente; se o técnico estiver satisfeito com a análise os resultados são exibidos e salvos. Após salvar os resultados o operador pode imprimir o relatório imediatamente ou mais tarde.

### *Controlo de qualidade e calibração do densitómetro*

O controlo de qualidade consiste num conjunto de procedimentos que são utilizados para verificar e manter o bom funcionamento dos instrumentos

radiológicos. A boa execução do controlo de qualidade permite ao operador ter níveis de confiança muito elevados na determinação da densidade mineral óssea. O controlo de qualidade inclui a calibração, o exame de um padrão e o tratamento do relatório.

A calibração ajusta o densitómetro radiológico para compensar as mudanças do espectro da fonte de raios-X e as diferenças ligeiras na interface do circuito e outros factores.

Após as calibrações iniciais, efectuadas na fábrica e na primeira vez que o aparelho funciona no laboratório, realizam-se outros processos de calibração que são diários e completamente automatizados.

A avaliação da estabilidade a longo prazo é realizada por uma análise de regressão com o teste *t* de Student para detecção de uma inclinação diferente de zero. Se a variação for superior a 2% e o erro estimado for inferior a 2% os serviços técnicos do densitómetro têm de ser contactados. Esta análise dos resultados deve ser efectuada para o conteúdo mineral ósseo, para a área e para os outros parâmetros de controlo de qualidade.

A *exactidão* corresponde ao grau de correcção entre a medição de uma determinada quantidade de uma amostra e o valor real da quantidade da amostra.

A *precisão* demonstra a reprodutibilidade das medições. Na DXA, a precisão é um parâmetro importante nos estudos longitudinais da DMO. (Hologic Inc. 2003. Pedroso Lima 1999. ISCD 2017)



## EXAME ANTERO-POSTERIOR DA COLUNA LOMBAR



### **PREPARAÇÃO DO DOENTE**

O doente deve vestir roupas leves que não interfiram na DMO. O doente não deve ter consigo metais ou objectos plásticos de alta densidade na área a estudar, especialmente brincos, pulseiras, cintos e colares grandes e outras peças de bijuteria ou ourivesaria devido à sua interferência com o exame. As roupas não devem conter metais. Alguns materiais elásticos podem alterar a densidade das regiões que se vão estudar. Os doentes são interrogados se têm próteses, implantes ou outros objectos metálicos que alterem a DMO para valores extremos. Se algumas destas condições estiver presente deve informar-se o médico do doente antes de realizar qualquer tipo de exame de densitometria.

### **COMO ALCANÇAR ALTA PRECISÃO E EXACTIDÃO NOS EXAMES DA COLUNA EM ANTERO-POSTERIOR (AP)**

A variabilidade corporal individual, as técnicas do operador e as radiações externas podem afectar adversamente a precisão e a exactidão dos cálculos dos densitómetros radiológicos. Não é possível eliminar todos esses factores. A emissão residual pode ser interpretada pelos detectores do densitómetro como uma energia gerada pela fonte de raios-X do densitómetro. O operador tem uma grande influência na precisão do exame. Se existem vários técnicos

é necessário que cada técnico tenha o mesmo modo de procedimento em posicionar e analisar os exames. No exame da coluna lombar centra-se a coluna lombar na mesa do densitómetro. O programa informático dos densitómetros radiológicos tem uma função de centrar automaticamente para ajudar o operador nesta tarefa.

#### **O POSICIONAMENTO DO INDIVÍDUO**

O indivíduo está em decúbito dorsal no centro da mesa do densitómetro, com o lado direito ao lado do braço do densitómetro, e uma almofada colocada por baixo da cabeça para o ajudar a descontraír. A utilização de um lençol ou de um cobertor muito fino, para o aquecer, não interfere com o resultado dos exames. O indivíduo tem de estar confortável, pois estará nesta posição alguns minutos e quanto mais confortável estiver menor é a possibilidade de movimentos involuntários durante a realização do exame. A temperatura ambiente tem de ser agradável. Os membros inferiores devem ser posicionados em cima de um paralelepípedo rectangular. O paralelepípedo tem dimensões variadas que permitem um maior conforto.

Os indivíduos estão posicionados confortavelmente, com as pernas em ângulo recto (colocadas sobre a almofada de posicionamento de maneira que os fémures estejam em posição vertical, para diminuir ao máximo a curvatura lordótica da coluna lombar).

O indivíduo tem de permanecer imóvel e respirar normalmente. Nesta posição confortável, as pessoas sujeitas ao exame de DXA da coluna lombar devem colocar os membros superiores ao lado do tronco e da bacia, de modo a não interferirem com a área a estudar. Nos indivíduos com maior volume corporal ou com excesso de peso por obesidade acentuada é necessário que o braço do densitómetro não contacte com a pessoa.

#### **A DOSE DE RADIAÇÃO**

Os densitómetros radiológicos têm uma fonte de fotões (um gerador de raios-X estável). O obturador da fonte de raios-X está aberto durante o exame, permitindo a um feixe de radiações altamente colimado projectar-se através da mesa do densitómetro e da pessoa a ser investigada.

#### *Dose do indivíduo a examinar*

A dose de radiação para o indivíduo depende do tipo de procedimento (padrão, alta velocidade, alta precisão) e da espessura do corpo do indivíduo.

### *Dose do operador*

A dose irradiada para o operador é negligenciável. Durante o exame o nível de radiação à distância de um metro da mesa do densitómetro é inferior a 0,1 mRems/hora.

### **EXECUÇÃO DO EXAME**

Através do programa informático inicia-se o exame e o operador define a região de interesse (ROI). O comprimento da ROI corresponde à distância entre o ponto de início e o ponto final do exame. A largura é definida automaticamente através do programa informático, que permite avaliar se a ROI é suficiente ou não.

O programa informático para o exame antero-posterior da coluna lombar quantifica a quantidade mineral óssea na coluna lombar utilizando uma projecção antero-posterior. A ROI é o segmento L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub> no densitómetro QDR Discovery W da Hologic.

As vértebras são analisadas individual e totalmente, ou seja a média do segmento L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> ou L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>. Na ROI deve incluir-se uma pequena parte da vértebra dorsal número 12 ou lombar número 1 e da vértebra lombar número 5 (L<sub>5</sub>) e uma pequena parte das cristas ilíacas. Estas são marcas anatómicas da análise do exame. A análise do programa informático exclui as áreas das apófises vertebrais transversas dos cálculos da DMO.

Quando o exame termina, o programa informático emite uma mensagem que permite ao operador continuar a fazer a análise do exame realizado com o cálculo dos resultados numéricos ou salvar o exame para análise posterior.

Através dos comandos de controlo do painel da mesa do densitómetro, movimenta-se o braço do densitómetro de modo a que o indivíduo mude de posição. Deve-se retirar o paralelepípedo que estava por baixo dos membros inferiores do indivíduo.

### **ANÁLISE DOS EXAMES DA COLUNA LOMBAR**

O programa informático dos densitómetros tem duas opções para analisar os dados do exame. A análise pode ser realizada durante a sequência final do exame, ou os resultados do exame e a respectiva imagem podem ser salvos e analisados mais tarde. Na análise da coluna lombar calculam-se as características das vértebras lombares.

O operador posiciona o cursor e o programa informático analisa os resultados. Se existirem artefactos que necessitem de ser removidos da ROI,

há um processo para incluir/excluir esses artefactos. Os resultados numéricos são calculados e salvos. A análise dos resultados utiliza os resultados do tecido mole e do osso para produzir a imagem exibida da coluna lombar. O operador é induzido a marcar a linha de topo da ROI na parte de cima de L<sub>1</sub> (ou de L<sub>2</sub>) e a última linha da ROI na face inferior de L<sub>4</sub>. Nos espaços intervertebrais o operador posiciona facilmente as linhas intervertebrais que separam as vértebras no exame e, posteriormente, a identificação respectiva. Após a identificação das vértebras realiza-se a análise do exame. O exame está pronto a ser impresso e os seus resultados a serem salvos no disco duro, no disco óptico, numa “*jazz drive*” ou num servidor.

### **RESULTADOS NUMÉRICOS**

Os valores exibidos na parte final da análise referem-se à DMO, ao CMO e às dimensões individuais dos corpos vertebrais e ao total de toda a região estudada. Os resultados são apresentados sob forma gráfica e correspondentes à DMO e ao CMO.

(Hologic Inc.2003. Pedroso Lima 1999. ISCD 2017)

## EXAME DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÉMUR



Os densitómetros radiológicos permitem a quantificação do CMO no colo do fémur, no grande trocânter, na região inter-trocanteriana e na área ou no triângulo de Ward, tanto à esquerda como à direita. O programa informático de análise fornece meios de exclusão de artefactos no exame. O processo inicia-se com um exame rápido da região do fémur proximal. O programa informático cria e exibe a imagem da área a examinar. O operador identifica o centro do colo do fémur nesta imagem. Realiza-se então o exame e os resultados numéricos são calculados e guardados.

### **OBTENÇÃO DE UMA BOA PRECISÃO E EXACTIDÃO NUM EXAME DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÉMUR**

As normas são idênticas às mencionadas para o exame da coluna lombar. O operador segue o mesmo modo de procedimento no posicionamento do indivíduo e da análise.

A pessoa deve estar tranquila e calma. A mesma dimensão da ROI dos exames da extremidade proximal do fémur será utilizada sempre no mesmo indivíduo.

## **AS MEDIÇÕES NA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÉMUR**

O operador escolhe o modo de examinar a pessoa. O exame padrão fornece uma área de exame ampla para a maioria das extremidades proximais do fémur e é o modo padrão do programa informático.

## **PREPARAÇÃO DO INDIVÍDUO**

O indivíduo não tem necessidade de se despir para o exame da extremidade proximal do fémur. No entanto, é muito mais confortável que vista uma camisa de algodão, uns calções ou um fato de treino, deve remover todos os objectos dos bolsos e também se deve descalçar.

O inquérito, tal como foi mencionado anteriormente para os exames da coluna lombar, deve indagar sobre exames prévios com radioisótopos, produtos de contraste e a presença de próteses no corpo.

## **POSICIONAMENTO DO INDIVÍDUO**

O indivíduo deve ser posicionado em decúbito dorsal, no centro da mesa do densitómetro, com o seu lado direito ao lado do braço do densitómetro. Uma almofada poderá ser colocada debaixo da cabeça, para maior conforto. Os comandos de controlo do painel do densitómetro são usados para posicionar o braço do densitómetro por cima do indivíduo. O fémur a examinar corresponde ao do membro não dominante. A rotação do fémur efectua-se com recurso a um sistema apropriado e o indivíduo nunca deve ajudar o operador a realizar a rotação dos membros inferiores. É muito importante que seja o operador, com a ajuda do dispositivo de rotação do fémur a realizar a rotação do membro inferior. Os indivíduos permanecem com os membros superiores ao lado do tronco, para que as mãos não interfiram com a área a examinar. O indivíduo deve estar confortável.

Após o posicionamento inicia-se o exame (ver abaixo) realizando uma prova exploradora. Quando o exame explorador (que define alguns parâmetros como o comprimento do colo do fémur e a velocidade do exame) termina coloca-se o cursor no centro da imagem do colo do fémur. Depois, com o programa informático comanda-se a medição da região e completa-se o exame. No fim, efectua-se a análise. O indivíduo examinado pode sair da mesa do densitómetro. A análise pode-se realizar imediatamente ou mais tarde, sendo obrigatoriamente salva no disco duro.

## **EXAME EXPLORADOR DO FÉMUR PROXIMAL**

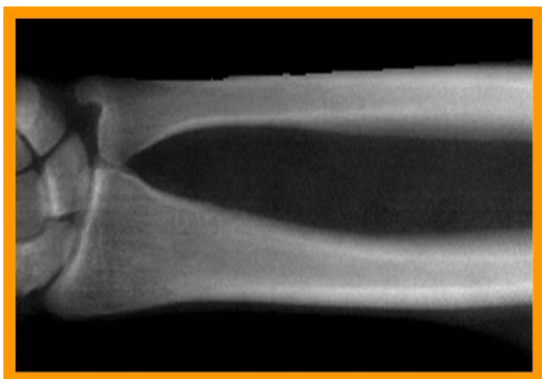
A selecção do fémur a examinar, esquerdo ou direito, efectua-se de acordo com a dominância e a existência ou não de prótese. O teste explorador do fémur proximal localiza rapidamente o colo femoral *in vivo* com o auxílio dos comandos do programa informático mas o exame é de resolução muito baixa. No monitor aparece a revisão da voltagem (em kilovolts) e da corrente (em miliamperes) e a duração do exame. O tempo estimado para o exame é a duração combinada do exame explorador e do exame total da extremidade proximal do colo do fémur. A imagem que aparece a seguir (o ecrã de progresso do exame a decorrer) mostra quantas linhas ainda vão ser examinadas e dá uma estimativa do tempo que falta para terminar o exame explorador. Enquanto o densitómetro adquire os resultados, aparece uma imagem no monitor que deve ser observada pelo operador porque o indivíduo pode mudar de posição. Um ruído estridente indica que o exame terminou. Logo que termine o exame, libertam-se os membros inferiores do indivíduo do dispositivo de posicionamento do fémur em rotação e a pessoa pode abandonar a mesa do densitómetro.

## **A ANÁLISE DO EXAME DA EXTREMIDADE PROXIMAL DO FÉMUR**

A análise pode ser efectuada com a sequência padrão de operações exame e análise, ou os dados do exame podem ser salvos e analisados mais tarde. Na análise da extremidade proximal do fémur o programa informático calcula as características do colo do fémur, do grande trocânter, da região intertrocanteriana e da área de Ward, utilizando a informação armazenada no ficheiro de resultados do exame. Se existirem artefactos no exame que necessitem de ser removidos da ROI, utiliza-se o processo de inclusão/exclusão de áreas.

(Hologic Inc. 2003. Pedroso Lima 1999. ISCD 2017)

## EXAME DO ANTEBRAÇO



O antebraço é um local em que as alterações degenerativas, que surgem com relativa frequência a nível da coluna e colo do fémur são menos acentuadas. A análise do antebraço permite obter, em simultâneo, informações sobre os dois tipos de osso. O antebraço é dividido em três regiões, diferindo na riqueza relativa em osso trabecular e cortical. A região definida como  $1/3$  distal (ou 33%) é uma área de cerca de 20 mm, centrada a uma distância igual a  $1/3$  do comprimento do antebraço. Esta região contém sobretudo osso cortical. A região ultradistal, rica em osso trabecular, tem cerca de 1,5 cm, posicionada a 1 cm da superfície articular do rádio. A região média distal (“*Mid*”) é definida entre as duas anteriores e contém os dois tipos de osso trabecular e cortical. Assim, a DXA do antebraço distal permite avaliar dois tipos de osso com metabolismos diferentes.

A realização da DXA do antebraço distal ( $1/3$  ou 33%) está particularmente indicada no hiperparatireoidismo primário pois nesta patologia há uma diminuição preferencial da DMO nos locais ricos em osso cortical como a anca e o antebraço distal.

O estudo densitométrico do antebraço envolve os procedimentos seguintes:

- Seleção da área de exame (lado esquerdo ou direito), cujas dimensões podem ser modificadas.
- *Posicionamento do indivíduo*: Depois da remoção dos objectos que interferem directamente com a DMO, mede-se o comprimento do antebraço (do olecrânio à apófise estilóide do cúbito), que é indispensável para o processamento dos cálculos. O indivíduo senta-se numa cadeira paralela à mesa do densitómetro e o antebraço escolhido (o não dominante) é colocado num suporte de posicionamento e de fixação da extremidade do membro.



- *Aquisição:* movimenta-se o braço do densitómetro para o posicionamento desejado, depois de se accionar o laser. Com a aquisição dos dados visualiza-se a imagem do antebraço. Depois de terminar a aquisição o indivíduo pode estar na posição que pretender.
- *Processamento:* Regista-se o comprimento do antebraço, selecciona-se a ROI e o programa informático desenvolve um mapa ósseo e automatiza a análise dos dados do exame.

(Hologic Inc. 2003. Pedroso Lima 1999. ISCD 2017)

## EXAME DO CORPO INTEIRO – COM VARRIMENTO DO ESQUELETO



A opção do exame do corpo inteiro quantifica o CMO na totalidade do corpo inteiro de um indivíduo e em regiões específicas.

O processo da prova do corpo inteiro começa na cabeça e pára automaticamente após o varrimento dos pés. Os resultados numéricos são calculados e os dados são guardados.

## **POSICIONAMENTO DO INDIVÍDUO**

O indivíduo está em decúbito dorsal no centro da mesa do densitómetro. O corpo inteiro deve repousar dentro da área activa para a DXA na mesa do densitómetro. As mãos e os membros inferiores merecem atenção especial pois também têm dentro dessa área. O conforto da pessoa é muito importante pois estará nesta posição durante uns minutos. O indivíduo tem de estar tranquilo e não deve falar.

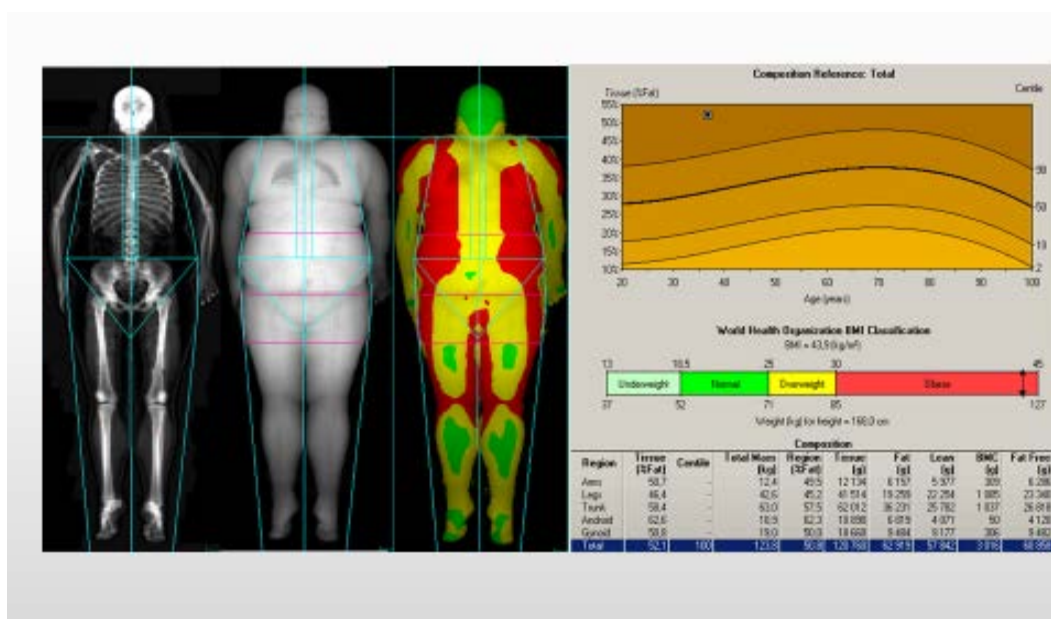
## **ANÁLISE DO CORPO INTEIRO**

O programa informático disponível com os densitómetros permite ao operador dois modos de analisar os resultados: imediata ou posteriormente.

Na análise do corpo inteiro os valores serão calculados na informação armazenada no ficheiro de resultados. O operador deve definir os cursores do tórax e da região pélvica e o programa informático calcula os resultados numéricos. Os resultados são exibidos e posteriormente são salvos em ficheiro e em meio especial no disco duro ou noutro meio informático de armazenamento.

(Hologic Inc. 2003. Pedroso Lima 1999. ISCD 2017)

## A COMPOSIÇÃO CORPORAL PELA DXA DE CORPO INTEIRO



O exame de corpo inteiro permite os cálculos seguintes: área (cm<sup>2</sup>), CMO (g), DMO (g/cm<sup>2</sup>), massa de tecido mole (g), massa corporal total (g), CMO total e total de tecido mole (g).

A função de inclusão ou exclusão não é usada para eliminar as zonas de alta densidade. Os parâmetros referidos são determinados em relação ao tronco, aos membros e à cabeça, e à quantidade total do corpo da pessoa e eventualmente noutras regiões seleccionadas preferencialmente pelo técnico.

### COMPOSIÇÃO DO TECIDO MOLE

Alguns modelos dos densitómetros actuais (da Norland, da Hologic e da Lunar) quantificam a massa magra mole e a composição de massa gorda e massa magra do tecido mole na totalidade do corpo inteiro do indivíduo, bem como regiões seleccionadas pelo operador.

Os cálculos da composição do tecido mole para o corpo inteiro necessitam de um programa informático especial para o corpo inteiro e residente no circuito do densitómetro.

O procedimento usado na obtenção dos valores do tecido mole num exame de corpo inteiro é idêntico ao utilizado nas determinações do CMO do corpo inteiro. Na determinação da composição dos tecidos moles não é necessária a intervenção do operador para activar a análise do tecido mole. Todos os valores do tecido mole derivam dos resultados adquiridos numa DXA com a

finalidade de obter o CMO do corpo inteiro. A DXA do corpo inteiro é usada apenas para fins de investigação e não com intenção de diagnóstico.

Depois de completar o exame de corpo inteiro deve-se posicionar os cursores ao nível do tórax e da região pélvica. A realização da análise da composição do tecido mole é totalmente automática.

Os cálculos do tecido mole são realizados para os tecidos e estruturas seguintes:

Massa de tecido mole (g) = STM (“soft tissue mass”),

**Massa total do corpo** (g) = TBM (“total body mass”) = TCMO+STM Total,

CMOT (g) = CMO Total,

STMT (g) = STM Total,

**Massa Magra Corporal** (g) = LBM (“lean body mass”) = CMOT + STMT - Massa Gorda Corporal,

**Massa magra do tecido mole** (g) = LSTM (“lean soft tissue mass”) = TBM - (CMO + Massa Gorda Corporal),

% CMOT / Massa Magra Corporal = (CMOT x 100) / Massa Magra Corporal,

**Massa Gorda Corporal** (g) = Massa Total do Corpo – (CMO + LSTM),

**% de Massa Gorda** = (Massa Gorda corporal x 100) / Massa Total do Corpo.

Todos os parâmetros referenciados podem ser aplicados a qualquer segmento específico do corpo.

(Hologic Inc. 2003. Pedroso Lima 1999)

## RELATÓRIOS DE DXA

A DMO é o primeiro valor que interessa na interpretação dos exames de DXA e exprime o valor da massa mineral óssea por unidade de área projectada (unidades: g/cm<sup>2</sup>). Na coluna, a região de interesse é L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>. Se existirem alterações estruturais, artefactos justificativos ou diferenças de DMO entre vértebras superior a 1 desvio-padrão de T-score, essas vértebras deverão ser excluídas da análise, contudo para a análise final tem de se ter pelo menos duas vértebras. Na extremidade proximal do fémur as regiões de interesse são o colo do fémur e o total do fémur, devendo usar-se a que tiver valor mais baixo. No antebraço a região de interesse é o rádio distal ou rádio 33% do membro não dominante. A medição da DMO do antebraço é particularmente importante nos casos em que a coluna lombar não pode ser medida ou interpretada, no hiperparatiroidismo e em doentes com obesidade grave (que ultrapassam o limite da mesa de DXA).

O diagnóstico baseia-se nos critérios definidos pela OMS para o diagnóstico da osteoporose (ver definição de osteoporose no Capítulo 1) em mulheres após a menopausa e homens com 50 anos ou mais pelo T-score -2,5 ou inferior obtido na coluna lombar, no colo do fémur ou no total do fémur, e em alguns casos no rádio distal ou 33%.

Nas mulheres na fase de transição para a menopausa podem usar-se os critérios da OMS.

Para mulheres antes da menopausa e homens com menos de 50 anos de idade e nomeadamente em jovens e crianças, deve usar-se o Z-score (em vez do T-score), sendo o valor de -2,0 ou inferior o limite utilizado. Em homens com menos de 50 anos, o diagnóstico de osteoporose não pode ser feito apenas pelos critérios densitométricos.

Um aspecto prático de grande importância e que os médicos que requisitam exames de DXA devem ter conhecimento, é que os resultados para o mesmo paciente, se determinados em equipamentos de fabricantes diferentes, darão valores de DMO diferentes e portanto não são comparáveis; tal deve-se à existência de diferenças no desenho dos densitómetros, nos algoritmos de detecção dos ângulos de raios-X e na calibração. Na generalidade, as DMO padronizadas para a coluna lombar utilizando qualquer dos três densitómetros (Lunar, Norland, Hologic) concordam entre si entre 2 e 5%. (Steiger P 1995)

Em 2016, a Sociedade Internacional de Densitometria Clínica (ISCD) publicou as normas para a prática adequada na interpretação e realização do relatório de DXA e que resumidamente são as seguintes:

- Normas para interpretação e realização do relatório do exame de DXA:

- pelo menos um técnico que faz a interpretação da DXA deve ter certificação em densitometria óssea
- o fabricante e o modelo devem constar do relatório
- o relatório deve incluir os factores que possam influenciar a qualidade da aquisição/análise das imagens do exame e artefactos/confundidores, se existirem.
- o relatório deve incluir o local do esqueleto, a região de interesse e o lado do corpo para cada medição de DMO.
- o diagnóstico deve ser final e não para cada local do esqueleto avaliado separadamente; usar o Z ou o T-score de acordo com as características do doente (ver explicação acima).
- usar adequadamente uma ferramenta de avaliação do risco de fractura; mencionar os factores de risco de fractura incluindo a existência de fracturas de fragilidade prévias.
- nas avaliações seriadas de DMO, reportar apenas como alteração as diferenças que forem iguais ou excederem a LSD (*least significant difference*) ou diferença mínima significativa; qualquer alteração relativamente a exame(s) prévios devem ser reportadas em g/cm<sup>2</sup> e em %.
- mencionar se existe necessidade de efectuar um estudo sobre causas secundárias de osteoporose (opcional).
- mencionar da necessidade e qual o intervalo adequado para repetir a DXA (opcional).
- recomendações sobre estudos de imagem adicionais (opcional).
- recomendações sobre intervenções terapêuticas (opcional).

(Lewiecki EM 2016. ISCD 2017)

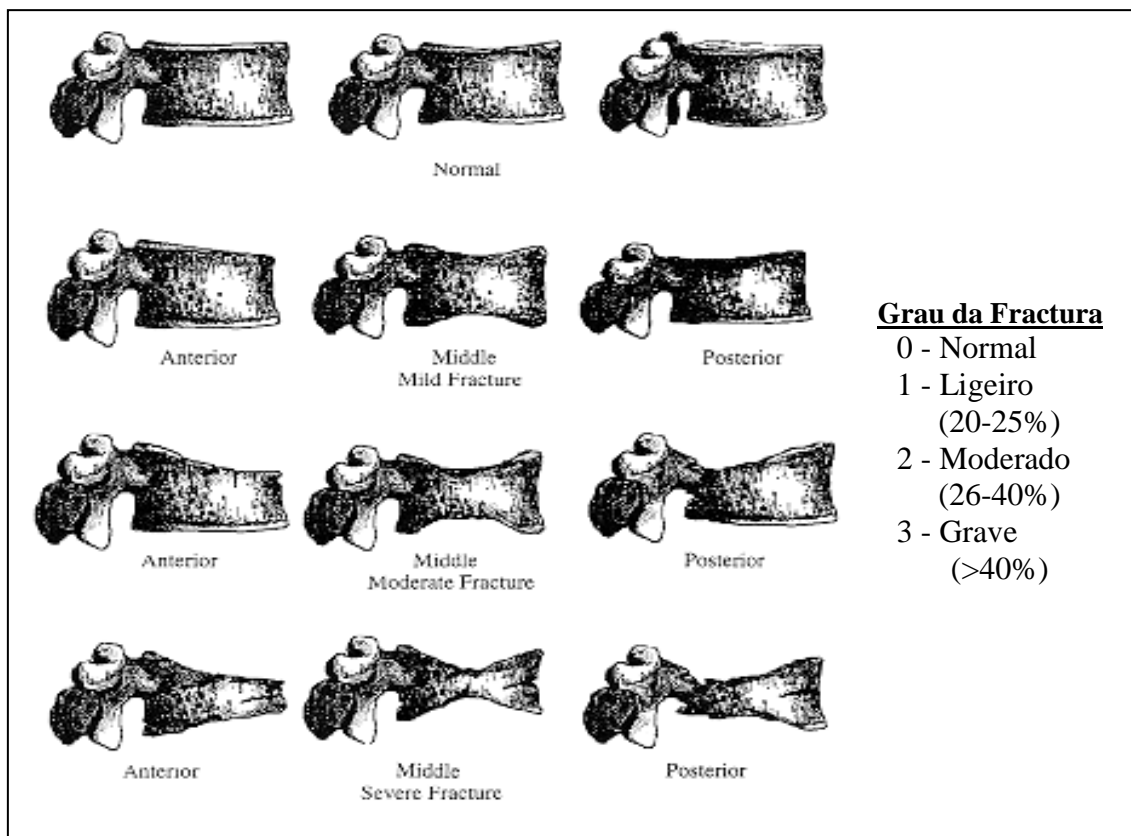
## **2.4 AVALIAÇÃO DE FRACTURAS VERTEBRAIS POR DXA OU VERTEBRAL FRACTURE ASSESSMENT (VFA)**

A técnica de Avaliação de Fracturas Vertebrais por DXA ou *Vertebral Fracture Assessment* (VFA) é uma técnica de diagnóstico das fracturas vertebrais prevalentes e incidentais, que usa as imagens laterais da coluna toracolombar obtidas na realização da DXA.

Tem a vantagem de ser mais cómodo para o doente porque faz apenas um exame que é fácil e rápido de executar, e ainda porque utiliza uma dose de radiação inferior (3-40 microSieverts) à da radiografia convencional da coluna vertebral torácica e lombar (600 microSieverts). Do ponto de vista técnico, pelo facto da radiografia convencional poder causar projecções oblíquas das vértebras por distorções do feixe de radiação, o VFA permite um diagnóstico melhor de fracturas vertebrais principalmente da coluna lombar do que a radiografia convencional. Contudo, a resolução espacial das imagens principalmente da coluna torácica superior (acima de T7) é melhor na radiografia convencional e portanto o diagnóstico de fracturas vertebrais acima de T7 é inferior com o VFA. A presença de escoliose e de patologia discal pode dificultar o diagnóstico. (Rea JA 2000. Chapurlat RD 2006)

O Método Semiquantitativo de Genant combina a visualização qualitativa da coluna vertebral com a avaliação quantitativa morfométrica da altura de cada corpo vertebral em 6 pontos (anterior, médio e posterior), permitindo assim classificar as fracturas vertebrais em tipo (cunha, bicôncava e esmagamento) e gravidade (% de deformidade). O grau ligeiro corresponde a 20-25% de redução na altura vertebral, moderado corresponde a 26-40% de redução na altura do corpo vertebral e grave corresponde a mais de 40% de redução na altura do corpo vertebral (Figura 5). (Genant HK 1993)





**Figura 5** - Classificação do grau da fractura segundo o Método Semi-quantitativo de Genant.

Utilizando o método Semi-quantitativo de Genant, aumenta-se a sensibilidade e a especificidade do VFA para 87% e 85%, respectivamente na detecção de fracturas de grau 2 (moderado) e 3 (grave). (Binkley N 2005. Rea JA Osteoporos Int 2000. Schousboe JT Osteoporos Int 2006)

Com os densitómetros de última geração da Hologic, incluindo o utilizado nos trabalhos desta tese, a especificidade e a sensibilidade na detecção de fracturas graus 2 e 3 atinge cerca de 100% e 93%, respectivamente, em comparação com a radiografia convencional. (Hospers IC 2009)

Nalguns casos, é importante vigiar as fracturas vertebrais utilizando outro método imagiológico complementar ao VFA, nomeadamente quando se detectam 2 ou mais deformidades de grau 1 na ausência de deformidades de grau moderado ou grave (graus 2 e 3), quando há lesões vertebrais de etiologia não benigna incluindo doentes com patologia oncológica diagnosticada, quando há dúvidas na identificação de vértebras (entre L4 e T7) ou de fracturas e quando existem lesões vertebrais escleróticas ou líticas que não são sugestivas de osteoporose.

O diagnóstico das fracturas deve ser efectuado por avaliação visual com estabelecimento do grau e gravidade, sendo o Método Visual Semiquantitativo de Genant o recomendado na prática clínica para o diagnóstico das fracturas vertebrais pelo VFA. A morfometria isolada não está validada de modo a que se possa recomendar para fazer um diagnóstico e tomar uma decisão terapêutica. (ISCD 2017)

### **- Preparação e Posicionamento do Indivíduo**

A preparação é igual à efectuada para a DXA dos restantes locais do esqueleto e já descrita acima.

O doente fica em decúbito lateral direito no centro da mesa do densitómetro, com uma almofada colocada por baixo da cabeça para o ajudar a descontrair, e com os joelhos flectidos para a frente. Tem de estar confortável pois vai estar nesta posição alguns segundos e quanto mais confortável estiver menor é a possibilidade de movimentos involuntários durante a realização do exame. A temperatura ambiente tem de ser agradável. O doente deve permanecer imóvel e respirar normalmente.

Através do programa informático inicia-se o exame e o operador define a região de interesse (ROI). O comprimento da ROI corresponde à distância entre o ponto de início e o ponto final do exame. A largura é definida automaticamente através do programa informático, que permite avaliar se a ROI é suficiente ou não.

Quando o exame termina, o programa informático emite uma mensagem que permite ao operador continuar a fazer a análise do exame realizado com o cálculo dos resultados numéricos ou salvar o exame para análise posterior.

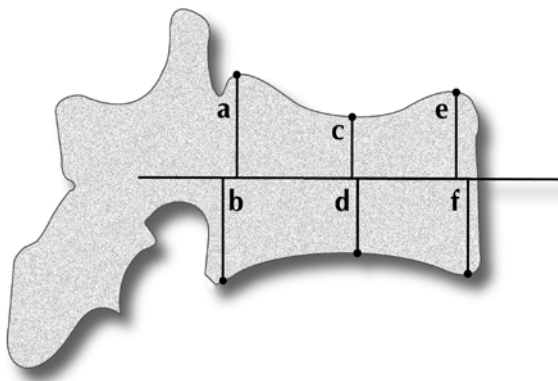
A imagem obtida é semelhante à da figura 6. (Hologic Inc. 2003)



**Figura 6-** Imagem da coluna vertebral em projeção lateral (DXA) para avaliação visual de deformidades e realização da morfometria (Técnica VFA)

Posteriormente, o técnico faz a análise. O primeiro passo é verificar a qualidade da imagem. Uma boa imagem deve incluir a parte superior do sacro na porção inferior da imagem e não deve incluir nenhum dos ângulos das costelas posteriormente à coluna vertebral. O passo seguinte é verificar a forma de cada vértebra comparando-a com uma vértebra considerada normal e com as vértebras adjacentes, com o objectivo de detectar

deformidades. Para tal avalia-se o corpo da vértebra com os córtices anterior e posterior e as placas epifisárias. A deformidade em cunha reconhece-se pela diminuição da altura anterior e em menor grau da altura do meio da vértebra; a deformidade bicôncava reconhece-se pela diminuição da altura do meio da vértebra; a deformidade em esmagamento tem uma redução da altura de toda a vértebra mas com um predomínio da altura posterior. Seguidamente, para efectuar a quantificação da deformidade usa-se o *software* para medir a altura do corpo vertebral; assim, identifica-se a quarta vértebra lombar e coloca-se o cursor nos pontos adequados e o *software* vai medindo a altura de cada vértebra em 6 pontos, atribuindo os valores de forma automática. (Figura 7)



**Figura 7** – Os 6 pontos da vértebra que são avaliados no VFA.

Seguidamente o técnico classifica o tipo de fractura em cunha, bicôncava e esmagamento conforme o local da vértebra em que há redução da altura (superior ou igual a 20%) e calcula a percentagem de redução da altura vertebral, quantificando o grau de deformidade em ligeiro, moderado e grave. (Figura 8)

Nos casos em que as deformidades são ligeiras ou de grau 1, alguns autores aconselham a utilização de um algoritmo qualitativo baseado na fractura da placa epifisária, para melhor diagnosticar a presença de fractura osteoporótica. (Genant HK 1993. Ferrar L 2008)

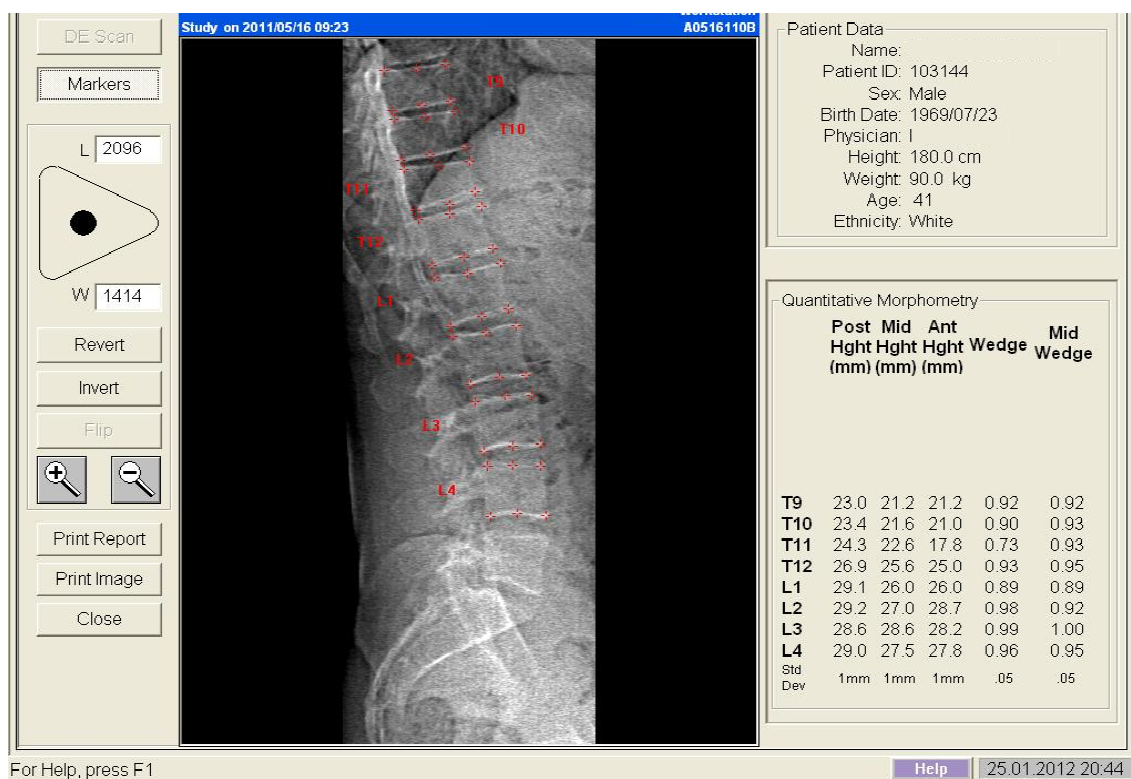


Figura 8- VFA de um homem de 41 anos com fractura de T11 em cunha, grau 2 (moderado).

Há patologias confundentes porque alteram a forma das vértebras: a degeneração do disco ao produzir remodelação osteoartrítica causa redução de altura e alongamento da vértebra no plano sagital assemelhando-se a uma cunha; a doença de Schuermann's caracteriza-se por vértebras em cunha na região medio-torácica, mas as placas epifisárias têm uma natureza ondulante; também a fusão congénita de duas vértebras adjacentes pode originar uma imagem em cunha; os nódulos de Schmorl's são invaginações de uma parte da placa epifisária superior ou inferior; o arco de Cupido afecta o aspecto posterior da placa epifisária inferior em direcção ao meio da vértebra e afecta mais as vértebras lombares inferiores. A doença maligna da vértebra habitualmente destrói uma parte do córtex ou tem áreas de radiodensidade ou de radiolucência no corpo vertebral. (Harrington KD 1993)

## **- Relatório de VFA**

Este relatório deve ter a identificação do doente, o médico requisitante, a indicação clínica para o exame, a qualidade técnica e a interpretação.

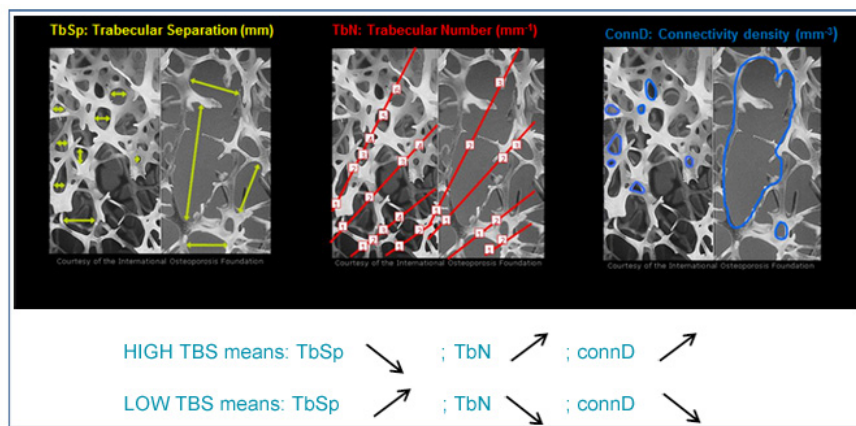
O relatório deve informar e comentar sobre vértebras com incapacidade de avaliação, vértebras com uma ou mais deformidade não consistentes com fractura e a existência de patologia vertebral ou extra-vertebral não diagnosticada. A presença de calcificações da aorta abdominal é importante porque pode prever o enfarte de miocárdio ou o acidente vascular cerebral. Também será útil referir a existência de alterações degenerativas ou osteoartríticas da coluna lombar porque a sua presença pode sobrestimar a DMO nesse local. Se for um VFA de seguimento, o relatório deve incluir estudos de comparação e o significado clínico de eventuais alterações existentes. É opcional incluir no relatório o risco fracturário e recomendações para efectuar estudos adicionais. (ISCD 2017. Bolland MJ 2009)

## 2.5 “TRABECULAR BONE SCORE” (TBS)

O Índice do Osso Trabecular ou *Trabecular Bone Score* (TBS) é um índice quantitativo que qualifica o estado da microarquitetura óssea de forma não invasiva, e que foi desenvolvido em 2006 por especialistas em densitometria e em microarquitetura óssea.

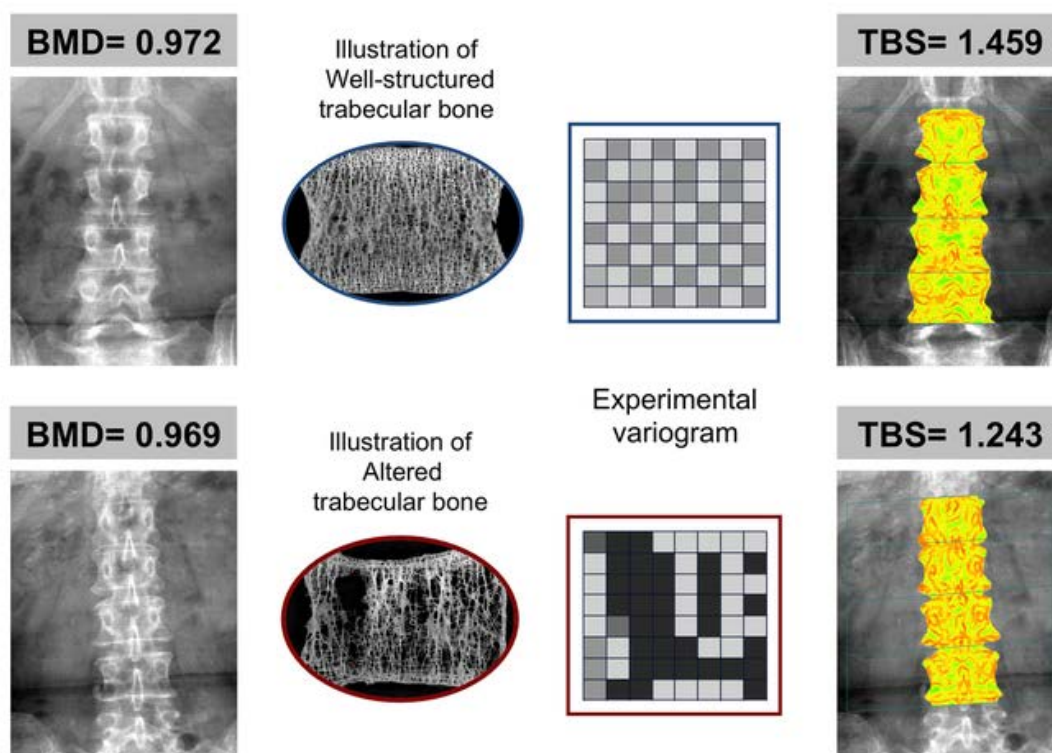
O TBS não é uma medição física directa da microarquitetura óssea, mas sim uma avaliação global computadorizada da projecção da estrutura tridimensional do osso num plano bidimensional. Avalia as características tridimensionais do osso, como o número de trabéculas, a separação entre elas e a densidade das conectividades entre as mesmas. Resulta de variogramas experimentais de imagens em projecção bidimensional. Portanto é capaz de distinguir duas microarquitecturas tridimensionais que têm a mesma densidade óssea mas diferentes características trabeculares.

Avalia-se no osso trabecular das imagens da coluna lombar obtidas na DXA e correlaciona-se positivamente e fortemente com o número de trabéculas e com a sua conectividade e negativamente com o tamanho médio dos espaços entre as trabéculas; correlaciona-se ainda com o modelo de estrutura bem como com a rigidez ósseas e estas correlações são independentes da densidade mineral óssea (Figura 9).



**Figura 9-** Imagens da coluna lombar em DXA, com avaliação do número e conectividade das trabéculas

Obtem-se pela análise da variação dos níveis cinza das imagens do osso trabecular da coluna lombar obtidas na DXA (usando a mesma região de interesse- ROI), através do método experimental de variograma para determinação da microarquitetura óssea (Figura 10).



**Figura 10-** Método experimental de variograma. Trabéculas mais finas e mais juntas e com menos espaços entre elas correspondem a um valor mais alto de TBS, enquanto espaços maiores entre as trabéculas correspondem a um TBS mais baixo.

Cada vértebra tem um valor calculado de TBS e o valor final resulta da média dos valores TBS de L1 a L4, excluindo as vértebras fracturadas ou com alterações degenerativas tal como acontece na análise da coluna lombar na DXA. Um valor elevado de TBS correlaciona-se com uma microarquitECTURA óssea melhor, enquanto um valor reduzido se correlaciona com uma microarquitECTURA óssea mais frágil. Os valores de TBS para mulheres e homens europeus são estratificados como: superior ou igual a 1,310- TBS correspondendo a microarquitECTURA óssea normal e de risco fracturário baixo; entre 1,230 e 1,310- TBS correspondendo a microarquitECTURA óssea parcialmente degradada e de risco fracturário médio; inferior ou igual a 1,230- TBS correspondendo a microarquitECTURA óssea degradada e de risco fracturário elevado. Demonstrou-se que o TBS está associado à estrutura do tecido ósseo e que pode detectar diferenças entre exames de DXA com valores idênticos de DMO (Figuras 11 e 12). (Hans D 2011. McClosky EV 2016. Medimaps Group 2016. Silva BC 2014)

Todos os estudos de TBS desta tese foram efectuados com o software TBS iNsight TM versão 3.0.2.0, Grupo Medimaps, Mérignac, França.



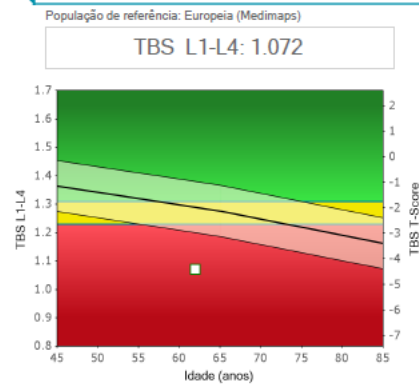
## CEDML, Lda.

Av Antonio Augusto de Aguiar, 56 - R/c Dto  
1050-017 - Lisboa

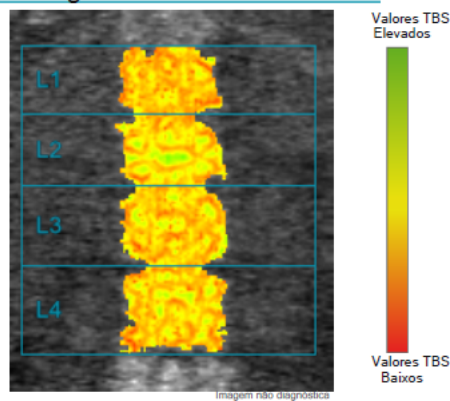
Paciente:		Id paciente:	103091
Data de nascimento:	04/03/1949 61.9 anos	Data da aquisição:	03/03/2011
Altura/ Peso:	150.0 cm / 90.0 kg	Médico prescritor:	DRA. ANA PAULA BARBOSA
Sexo / Etnia:	Mulher / Branca		

### RELATÓRIO TBS DA COLUMNA

#### Gráfico de referência TBS



#### Cartografia TBS



#### Resultados complementares

Região	TBS	TBS T-Score	TBS Z-Score	DMO
L1	0.925	---	---	0.762
L2	1.215	---	---	0.907
L3	1.078	---	---	0.959
L4	1.071	---	---	0.866
L1-L4	1.072	-4.4	-2.4	0.878
L1-L3	1.073	-4.6	-2.1	0.883
L1-L2	1.070	-4.6	-1.8	0.838
L2-L3	1.146	-4.1	-1.9	0.935
L2-L4	1.121	-3.9	-2.1	0.910
L3-L4	1.075	-4.2	-2.9	0.911

#### FRAX

#### Comentários

**Figura 11-** TBS de uma mulher de 62 anos e etnia caucasiana, cuja DXA era DMO reduzida

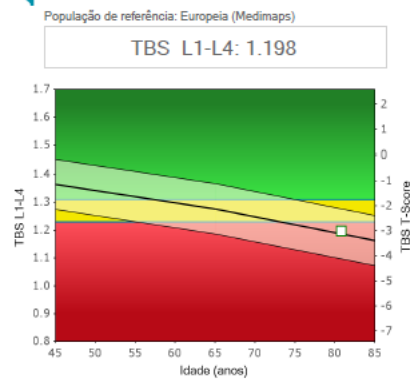
## CEDML, Lda.

Av Antonio Augusto de Aguiar, 56 - R/c Dto  
1050-017 - Lisboa

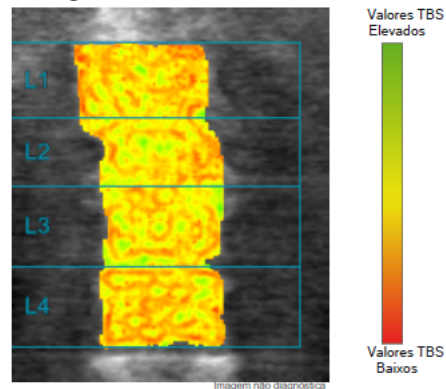
Paciente:	Gratificação, Lda	Id paciente:	102703
Data de nascimento:	03/08/1929 80.8 anos	Data da aquisição:	12/10/2009
Altura/ Peso:	152.0 cm / 67.0 kg	Médico prescritor:	
Sexo / Etnia:	Mulher / Branca		

### RELATÓRIO TBS DA COLUMNA

#### Gráfico de referência TBS



#### Cartografia TBS



#### Resultados complementares

Região	TBS	TBS T-Score	TBS Z-Score	DMO
L1	1.102	---	---	0.811
L2	1.280	---	---	0.877
L3	1.317	---	---	0.998
L4	1.093	---	---	0.971
L1-L4	1.198	-3.0	0.1	0.915
L1-L3	1.233	-2.9	0.9	0.896
L1-L2	1.191	-3.3	0.9	0.842
L2-L3	1.298	-2.4	1.0	0.941
L2-L4	1.230	-2.7	0.2	0.952
L3-L4	1.205	-2.7	-0.4	0.985

#### FRAX

#### Comentários

**Figura 12-** TBS de uma mulher de 80 anos e etnia caucasiana, cuja DXA era osteoporose

## 2.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi usado o programa de estatística, *Statgraphics Centurion XVI* versão 16.1.07.01. (*Statpoint Technologies, Inc. The Plains, Virginia, USA*).

As variáveis estudadas foram apresentadas descritivamente pela média  $\pm$  desvio padrão.

As correlações entre variáveis foram realizadas por testes de correlação de Pearson e testes de regressão múltipla.

As significâncias das diferenças entre médias foram obtidas com recurso a análise de variância a *um factor* e *Multifactoria* Anova.

No que se refere à análise por regressão múltipla, quando se relacionou a DMO de uma zona do esqueleto com algumas variáveis, ajustou-se a análise para a idade, a estatura, o peso e por vezes ainda para o IMC; deste modo houve perda de potência da análise, mas maior precisão das associações estudadas.

A comparação de proporções foi efectuada com o Teste do Chi-Quadrado.

O Teste Exacto de Fisher foi usado para comparar as diferenças entre proporções quando o número de eventos era demasiado pequeno.

O P inferior a 0,05 foi considerado como limite de significância estatística.

## Bibliografia do Capítulo 2

- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 455-67.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
- Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int* 2012; 23(5):1489-501.
- Ferron M, Wei J, Yohizava T. An ELISA-based method to quantify osteocalcin carboxylation in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 397(4): 691-6.
- Funaoka H, Dohi Y, Ohgushi H et al. Development of a high-specificity enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) system for the quantification and validation of intact rat osteocalcin. *Immunol Invest* 2010; 39(1): 54-73.
- Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M et al. Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 2001; 47(8): 1410-4.
- Van Strealen JP, Sanders E, Prummel MF et al. Bone alkaline phosphatase as indicator of bone formation. *Clin Chim Acta* 1991; 201: 27-33.
- Garnero P, Delmas P. Assessment of serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1046-53.
- Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover. *Endocrine Reviews* 1988; 9: 437-48.
- Morales AI, Górriz JL, Plancha MC et al. Analysis of variability in determining intact parathyroid hormone (iPTH) according to the method used to process the sample. *Nefrologia* 2009; 29(4): 331-5.
- Hermesen D, Franzson L, Hoffmann JP et al. Multicenter evaluation of a new immunoassay for intact PTH measurement on the Elecsys System 2010 and 1010. *Clin Lab* 2002; 48(3-4): 131-41.
- Enko D, Kriegshauser G, Stolba R et al. Method evaluation study of a new generation of vitamin D assays. *Biochem Med (Zagreb)* 2015; 25(2): 203-12.

- Hart GR, Furniss JL, Laurie D et al. Measurement of vitamin D status: background, clinical use, and methodologies. Clin Lab 2006; 52(7-8): 335-43.
- Goldstein D. Serum Calcium. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Boston: Butterworths; 1990.
- Sánchez-Carbayo M, Mauri M, Alfayate R et al. Analytical and clinical evaluation of TSH and thyroid hormones by electrochemiluminescent immunoassays. Clin Biochem 1999; 32(6): 395-403.
- Dunlap D. Thyroid function tests. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd edition. Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Boston: Butterworths; 1990.
- Spencer CA. Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. South Dartmouth (MA): mdtext.com, inc.; 2000. www.endotext.org. Last update Feb 2017.
- Bonnick SL. Bone densitometry techniques in modern medicine. In: Rosen CJ (Ed). Osteoporosis: Diagnostic and Therapeutic Principles. Humana Press: New Jersey 1996: 89-111.
- Wahner HW. Use of densitometry in management of osteoporosis. In: Osteoporosis. Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Eds.). San Diego: Academic Press 1996: 1055-74.
- Sowers MF. Clinical epidemiology and osteoporosis: measurements and their interpretation. Endocrinol Metab Clin 1997; 26: 219-32.
- Baran DT, Faulkner KG, Genant HK et al. Diagnosis and management of osteoporosis: Guidelines for the utilization of bone densitometry. Calcif Tissue Int 1997; 61: 433-40.
- Levis S, Altman R. Bone densitometry: clinical considerations. Arthritis Rheumatism 1998; 41: 577-87.
- Blake GM, Fogelman I. Applications of bone densitometry for osteoporosis. Endocrinol Metab Clin 1998; 27: 267-88.
- Bonnick SL. Densitometry techniques in medicine today. In: Bonnick SL (Ed). Bone Densitometry in Clinical Practice. Humana Press: New Jersey 1998: 1-30.
- Faulkner KG. Bone densitometry: Choosing the proper skeletal site to measure. J Clin Densitometry 1998; 1: 279-85.
- Van Kuijk C, Genant HK. Detection of osteopenia. In: Lobo RA (Ed.). Treatment of the postmenopausal woman: basic and clinical aspects. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999: 287-92.

- Nelson DA, Kleerekoper M. A practical guide to bone densitometry. In: Kleerekoper M, Siris E, McLung M (Eds.). *The Bone and Mineral Manual: A Practical Guide*. Academic Press: San Diego 1999: 3-4.
- Miller PD, Zapalowski C, Kulak CAM, Bilezikian JP. Bone Densitometry: The Best Way to Detect Osteoporosis and to Monitor Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1867-71.
- Faulkner KG. Update on bone density measurement. *Rheum Dis Clin* 2001; 27: 81-99.
- Steiger P, Cummings SR, Genant HK et al. Morphometric x-ray absorptiometry of the spine: Correlation in vivo with morphometric radiography. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 238-44.
- Bone Densitometer Discovery QDR Series User's Guide. Hologic, Inc. 2003.
- Mazess RB, Gifford CA, Bisek JP, Barden HS, Hanson JA. DEXA measurement of spine density in the lateral projection. I: Methodology. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 235-9.
- Hochberg MC, Ross PD, Cummings SR et al. Larger increases in bone mineral density with alendronate therapy are associated with lower risk of new vertebral fractures. *Osteop Int* 1998; 8(Suppl 3): 13.
- Curso de Densitometria Óssea. Pedrosa de Lima JM (Ed.) 1999
- 2015 ISCD Official Positions – Adult. Copyright ISCD, June 2015. 2017 International Society for Clinical Densitometry, Inc.
- Steiger P. Standardization of measurements for assessing BMD by DXA. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:469.
- Lewiecki EM, Binkley N, Morgan SL et al. Best practices for dual-energy X-ray absorptiometry measurement and reporting: International Society for Clinical Densitometry Guidance. *J Clin Densit* 2016. 19 (2), 127-40.
- Rea JA, Chen MB, Li J et al. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 564–74.
- Chapurlat RD, Duboeuf F, Marion-Audibert HO et al. Effectiveness of instant vertebral assessment to detect prevalent vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1189-95.
- Binkley N, Krueger D, Gangnon R et al. Lateral vertebral assessment: a valuable technique to detect clinically significant vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1513-8.
- Rea JA, Li J, Blake GM et al. Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporos Int* 2000; 11: 660-8.

- Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17: 281-9.
- Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ et al. Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semiquantitative radiography and visual radiography. *Radiology* 2009; 251: 822-8.
- Ferrar L, Jiang G, Clowes JA et al. Comparison of radiographic and densitometric vertebral fracture assessment using the algorithm-based qualitative (ABQ) method in postmenopausal women at low and high risk of fracture. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 103-11.
- Harrington KD. Vertebral compression fractures: differentiation between benign and malignant causes. *Iowa Orthop J* 1993; 13: 85-96.
- Bolland MJ, Wang TK, van Pelt NC et al. Abdominal aortic calcification on vertebral morphometry images predicts incident myocardial infarction. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 505-12.
- Hans D, Goertzen Al, Krieg Ma et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011; 26(11): 2762-9.
- McClosky EV, Odén A, Harvey NC et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31(5): 940-8.
- Medimaps Group. (2016) TBS Reference Curves.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* 2014; 29(3): 518-30.





## **CAPÍTULO 3**

### **CONTRIBUIÇÃO PESSOAL**



### 3.1 HIPERTIROIDISMO CLÍNICO EM HOMENS COM MENOS DE 50 ANOS

#### Clinical Study

A P Barbosa and others

Vertebral fractures in men with hyperthyroidism

172:2

189-194

## Prevalence of silent vertebral fractures detected by vertebral fracture assessment in young Portuguese men with hyperthyroidism

Ana Paula Barbosa<sup>1</sup>, Mário Rui Mascarenhas, Carlos Francisco Silva<sup>1</sup>, Isabel Távora<sup>1</sup>, Manuel Bicho<sup>2</sup>, Isabel do Carmo<sup>3</sup> and António Gouveia de Oliveira<sup>4</sup>

Santa Maria University Hospital, Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisbon, Portugal,

<sup>1</sup>Imaging Department, Santa Maria University Hospital, Lisbon, Portugal,

<sup>2</sup>Genetics Laboratory, Lisbon University Medical School, Environmental Health Institute, Lisbon, Portugal, <sup>3</sup>Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department, Lisbon University Medical School, Environmental Health Institute, Santa Maria University Hospital, Lisbon, Portugal and

<sup>4</sup>Pharmacy Department, Health Sciences Center, Federal University Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

\*A P Barbosa is now at Rua Frei Joaquim Santa Rosa Viterbo, 3, 8º esquerdo, 1600-230 Lisboa, Portugal

Correspondence should be addressed to A P Barbosa  
Email: ana\_pbarbosa@hotmail.com

#### Abstract

**Background:** Hyperthyroidism is a risk factor for reduced bone mineral density (BMD) and osteoporotic fractures. Vertebral fracture assessment (VFA) by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is a radiological method of visualization of the spine, which enables patient comfort and reduced radiation exposure.

**Objectives:** This study was carried out to evaluate BMD and the prevalence of silent vertebral fractures in young men with hyperthyroidism.

**Design:** We conducted a cross-sectional study in a group of Portuguese men aged up to 50 years and matched in hyperthyroidism ( $n=24$ ) and control ( $n=24$ ) groups.

**Materials and methods:** A group of 48 Portuguese men aged up to 50 years was divided and matched in hyperthyroidism ( $n=24$ ) and control ( $n=24$ ) groups. BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) at L1-L4, hip, radius 33%, and whole body as well as the total body masses (kg) were studied by DXA. VFA was used to detect fractures and those were classified by Genant's semiquantitative method. No patient had previously been treated for hyperthyroidism, osteoporosis, or low bone mass. Adequate statistical tests were used.

**Results:** The mean age, height, and total fat mass were similar in both groups ( $P \geq 0.05$ ). The total lean body mass and the mean BMD at lumbar spine, hip, and whole body were significantly decreased in the hyperthyroidism group. In this group, there was also a trend for an increased prevalence of reduced BMD/osteoporosis and osteoporotic vertebral fractures.

**Conclusions:** The results obtained using VFA technology (confirmed by X-ray) suggest that the BMD changes in young men with nontreated hyperthyroidism may lead to the development of osteoporosis and vertebral fractures. This supports the pertinence of using VFA in the routine of osteoporosis assessment to detect silent fractures precociously and consider early treatment.

European Journal of  
Endocrinology  
(2015) 172, 189-194

## Introduction

Overt hyperthyroidism is a clinical condition caused by exaggerated levels of circulating thyroid hormones which causes relatively common complications to heart and bone especially in the elderly. Indeed, hyperthyroidism has been recognized as an important cause of secondary osteoporosis and a risk factor for hip fracture in women. Moreover, osteoporotic fractures are associated with a risk of precocious mortality, especially in the elderly (1).

In adult life, after acquiring peak bone mass, the excess of circulating thyroid hormones leads to an increase in bone resorption, by acting either directly on osteoclasts or indirectly on osteoblasts (2). Furthermore, thyrotropin (TSH) is a negative regulator of bone remodeling, inhibiting the formation and survival of osteoclasts and the differentiation of osteoblasts (3). Also, it has been proposed that low TSH levels, *per se*, can predispose to osteoporosis and fragility fractures (4, 5, 6). However, the studies investigating the effects of endogenous subclinical hyperthyroidism on the skeleton are scarce, with most of them reflecting the effect of supraphysiologic doses of thyroid hormone to suppress TSH secretion in the treatment of differentiated thyroid carcinoma or nontoxic goiter and providing conflicting results (7).

Vertebral fractures are among the most common in osteoporosis and are very frequently asymptomatic fractures. About 69% of patients with vertebral fractures are unaware of them, not only due to the absence of symptoms but also because of not being routinely or accurately imaged. Vertebral fractures occur more frequently in patients known to have low bone mass more than osteoporosis diagnosis by dual X-ray absorptiometry (DXA) (8). Their presence is important because of predicting the occurrence of future fragility fractures all over the skeleton (9).

Vertebral fracture assessment (VFA) by DXA is spine imaging with DXA scanners and may represent a better alternative to conventional radiography in the diagnosis of vertebral fractures due to lower radiation dose and also to greater convenience for the patient as it can be done at the same time as DXA (10).

VFA presents some drawbacks such as the fact that it requires special training and is time consuming. Moreover, the visualization of levels higher than D7 may not be accurately visualized. However, globally, it is very useful in clinical practice and research for detection of prevalent fractures (11, 12, 13).

The aims of our study were to evaluate the effects of hyperthyroidism in bone mineral density (BMD) and in total body fat and lean masses and also the prevalence of

silent vertebral fractures in a population of Portuguese men aged up to 50 years, using the VFA technology. This is a very important scientific issue because the clinical studies investigating these effects are relatively scarce, especially in men and in younger populations.

## Subjects and methods

Forty-eight men aged up to 50 were divided and matched in the hyperthyroidism group ( $n=24$ ) and in the control group ( $n=24$ ). From 30 initial patients with hyperthyroidism, who were referred to the Endocrinology Department for diagnosis and treatment, only 24 were included in the study. Exclusion criteria for both patients and controls include hypo/hyperparathyroidism, hypogonadisms, diabetes mellitus, hypo/hypercortisolism, vitamin D deficiency, inflammatory bowel disease, malabsorption diseases, liver/renal diseases, and medications affecting the skeleton including L-thyroxine ( $T_4$ ). For each patient, an age- (limits 6–11 months) and stature- (limits 1–3 cm) matched control person was drawn from a random sample of the general population.

Regarding the etiology of hyperthyroidism, 21 cases were due to Graves' disease and in three cases due to toxic multinodular goiter.

No patient had previously been treated empirically for osteoporosis or reduced bone mass or hyperthyroidism. We cannot be sure of the duration of hyperthyroidism before the beginning of anti-thyroid medication but possibly it ranged at least from 3 to 12 months.

Also, past history of fragility fractures and symptoms of vertebral fracture were excluded in both patients and controls. All patients and controls had a full clinical examination and their BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) was calculated.

In both groups, BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) at the lumbar spine ( $L_1-L_4$ ), at the hip (femoral neck and total), at the distal radius (1/3 or 33%, is a skeletal region at which cortical bone predominates), and at the whole body and total body tissue composition including soft body lean and fat masses (kg) were studied by DXA using the QDR Discovery W radiological densitometer (Hologic, Inc., Bedford, MA, USA) of the Lisbon Clinic of Endocrinology Diabetes and Metabolism, Lda.

According to International Society for Clinical Densitometry (ISCD) recommendations, in both groups BMD was qualified by the lowest Z-score obtained at the lumbar spine, at the hip, and at the distal radius (33%) in osteoporosis and in low and normal BMD (14).

The lateral images of thoracolumbar spine in DXA scan (VFA) were used to detect fractures and were classified according to the type (wedge, biconcave, and crush) and severity (% of deformity) by Genant's semiquantitative method, by one endocrinologist. This method combines the qualitative visualization of the spine with the morphometric measurements of the vertebral body height in six points (11).

All patients had thoracolumbar spine X-ray (on frontal and lateral projections) on the same day or within a few days, which was reviewed by two radiologists. In a few instances where there was disagreement, a third radiologist was consulted. Conventional radiographs were electronic images produced by digital X-ray equipment, which were viewed using a high-resolution viewing workstation designed for medical image reading. Their final reports were established as the gold standard for proven vertebral fractures, and only these positive cases were included.

Fasting blood samples and 24-h urine were collected for measurement of serum chemistries, blood counts, and thyroid hormones. The levels of serum free tri-iodothyronine ( $T_3$ ), free  $T_4$ , and TSH were assayed by an electrochemiluminescence immunoassay (Roche) and total calcium and phosphorus were assayed by enzymatic colorimetry (Roche).

All patients and controls gave their informed consent, according to the approved protocol by the ethic committee of the institution and based on the Helsinki declaration.

### Statistical analyses

The data were statistically analyzed using the Statgraphics Centurion XVI version 16.1.07.01. All the results are expressed as mean  $\pm$  s.d. After testing for normal distribution, the Student's *t*-test was used to compare the differences in parametric data between the groups. The Fisher exact test was used to compare the number of fractures in both groups. A *P* value of  $<0.05$  was considered statistically significant.

### Results

The mean age and height were similar in both groups. BMI and mean lean mass were significantly decreased in the hyperthyroidism group. Also in this group, BMD was diminished at several skeletal sites (Table 1) while the prevalence of reduced BMD and osteoporosis as well as the prevalence of fractures was increased (Table 2). In the hyperthyroidism group, fractures were detected in

**Table 1** Means ( $\pm$ s.d.) of the anthropometric data, lean and fat masses, BMD, biochemical parameters and thyroid function in hyperthyroidism and control groups.

Variables	Groups		P
	Control (n=24)	Hyperthyroidism (n=24)	
Age (years)	35.9 ( $\pm$ 8.3)	37.6 ( $\pm$ 7.0)	0.4652
Weight (kg)	84.9 ( $\pm$ 13.9)	76.9 ( $\pm$ 13.9)	0.0524
Height (m)	1.74 ( $\pm$ 0.05)	1.75 ( $\pm$ 0.06)	0.5424
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.0 ( $\pm$ 5.0)	24.9 ( $\pm$ 3.8)	0.0198
Lean (kg)	60.5 ( $\pm$ 6.2)	55.6 ( $\pm$ 8.1)	0.0244
Fat (kg)	24.7 ( $\pm$ 15.7)	18.6 ( $\pm$ 6.7)	0.0885
BMD L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub> (g/cm <sup>2</sup> )	1.072 ( $\pm$ 0.15)	0.988 ( $\pm$ 0.11)	0.0367
BMD femoral neck (g/cm <sup>2</sup> )	0.964 ( $\pm$ 0.16)	0.862 ( $\pm$ 0.16)	0.0374
BMD total hip (g/cm <sup>2</sup> )	1.090 ( $\pm$ 0.14)	0.979 ( $\pm$ 0.14)	0.0096
BMD distal radius (33%) (g/cm <sup>2</sup> )	0.801 ( $\pm$ 0.05)	0.781 ( $\pm$ 0.06)	0.1494
BMD whole body (g/cm <sup>2</sup> )	1.277 ( $\pm$ 0.13)	1.168 ( $\pm$ 0.09)	0.0018
TSH ( $\mu$ U/ml)	1.65 ( $\pm$ 0.64)	0.01 ( $\pm$ 0.01)	0.0000
Free T <sub>3</sub> (pg/ml)	3.61 ( $\pm$ 0.49)	11.65 ( $\pm$ 9.68)	0.0144
Free T <sub>4</sub> (ng/dl)	1.16 ( $\pm$ 0.15)	3.8 ( $\pm$ 2.5)	0.0002
Phosphorus (mg/dl)	3.5 ( $\pm$ 0.4)	3.6 ( $\pm$ 0.9)	0.7244
Calcium (mg/dl)	9.2 ( $\pm$ 1.1)	9.7 ( $\pm$ 0.5)	0.1120

nine cases by VFA but not by X-ray and in six cases by both techniques (in three cases there was no concordance).

In terms of the grade of fractures, only mild and moderate degrees were detected, while regarding the type of fractures only wedge and crush types were found in both groups. BMD qualification of the seven men with fractures was as follows: control group – normal in one; and hyperthyroidism group – reduced BMD in three, and osteoporosis in three (Table 3). The Z-scores of patients with fractures in the hyperthyroidism group are given in Table 4.

In the control group, fractures were localized in the lumbar spine, whereas in hyperthyroidism group 2 had been localized in lumbar spine and 4 in thoracic spine.

### Discussion

In adults, the excessive levels of thyroid hormones in blood cause bone loss. Histomorphometric analyses revealed increased osteoclasts number and resorbing surfaces with loss of trabecular bone volume (15). Although both bone resorption and formation are increased, the existence of natural balance disappears leading to a bone resorption phase exceeding the bone formation phase and consequently to an incomplete substitution with new bone cells and loss of mineralized bone. Histology shows an increased porosity of cortical



Clinical Study	A P Barbosa and others	Vertebral fractures in men with hyperthyroidism	172:2	192
----------------	------------------------	---	-------	-----

**Table 2** The BMD qualification and number of vertebral fractures in the hyperthyroidism and control groups.

	Groups		P
	Control (n=24)	Hyperthyroidism (n=24)	
BMD qualification n (%)			
Normal	15 (62.5)	7 (29.2)	0.041
Reduced BMD and osteoporosis	9 (37.5)	17 (70.8)	
Vertebral fractures	1 (4.2%)	6 (25%)	0.097

bone (16). This progressively leads to a reduced BMD and osteoporosis development, reduced bone strength and consequently to a higher osteoporotic fracture risk (17).

Clinical studies investigating the bone consequences of hyperthyroidism (both overt and subclinical), namely BMD and fragility fractures, are relatively scarce in the male population.

The importance of our study is due to the fact that it was done in a population of men, aged up to 50, with non-iatrogenic overt hyperthyroidism and we have found a significant decrease in BMD in all skeletal sites except the distal radius. The distal radius also called as 33% and 1/3 radius is a 1/3 radius measurement and is a skeletal region at which cortical bone predominates (about 95%) and can be used for the diagnosis of osteoporosis, mainly when hip and/or spine cannot be measured or interpreted, in hyperparathyroidism and in very obese patients (14).

The finding of reduced BMD in all skeletal sites except the distal radius could be explained by the small number of patients.

In studies not investigating specifically the male population, the negative effects of thyroid hormones on bone have been described in all skeletons (both axial and appendicular); however, the effects are more pronounced in areas consisting mainly of cortical bone such as the femoral neck and the distal radius (18, 19, 20).

A study reported by El Hadidy *et al.* (21) in a male population with hyperthyroidism at the age of 23–65 years shows that there was a significant decrease in BMD of the 'lower half radius', which was related with both severity and duration of the hyperthyroidism; nevertheless, no other skeletal regions were studied. In our patients with hyperthyroidism, all skeletal regions were studied and BMD was significantly lower in all of them, except at distal radius.

Also, in a male population studied for the etiology of osteoporosis, it was found that 5% of the patients had a previous history of hyperthyroidism (22).

Regarding the etiology of hyperthyroidism, our patients had Graves' disease and toxic multinodular goiter. Despite the absence of studies in men, at least in females these etiologies do not seem to influence the impact on BMD, but there is an increase in the prevalence of osteoporosis (23, 24).

Another study evaluating BMD at both lumbar spine and femoral neck in normal euthyroid men around 50 years old suggested that serum TSH concentration at the lower end of the reference range may be associated with a lower BMD (25).

Some studies, especially in women, suggest that reduced TSH alone, with normal free T<sub>3</sub> and free T<sub>4</sub> serum levels (the so-called subclinical hyperthyroidism), is associated with reduced BMD and even fractures. Even low-normal TSH levels can already be associated with low BMD and increased risk of osteoporosis in healthy postmenopausal women (4, 5, 26).

A meta-analysis by Heemstra *et al.* (27) suggested that men and premenopausal women with iatrogenic subclinical hyperthyroidism do not seem to have a higher risk of bone loss (decreased BMD), while postmenopausal women do.

The significant decreases observed in both total body lean mass and BMI in the hyperthyroidism group can be explained by weight loss and gastrointestinal changes (increased gut motility and consequent malabsorption of proteins, minerals, and vitamins) associated with hyperthyroidism. On the other hand, the weight reduction trend, which is associated with a low bone mass, could also contribute to the BMD decrease in the hyperthyroidism group, but it is not securely the only explanation for such a finding because we did not find significant differences in both weight and total body fat mass in both groups; however, there was a tendency for

**Table 3** Grade and type of vertebral fractures and BMD qualification in men with fractures in the control and hyperthyroidism groups.

	Groups	
	Control	Hyperthyroidism
Vertebral fractures (n)		
Grade		
Moderate	0	2
Mild	1	4
Type		
Wedge	1	4
Crush	0	2
BMD qualification (n)	1 – normal	3 – osteoporosis 3 – reduced BMD

**Table 4** Z-scores of BMD at several skeletal sites of the patients with fractures in the hyperthyroidism group.

Skeletal sites (g/cm <sup>3</sup> )	Patients					
	1	2	3	4	5	6
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	0.1	-1.7	-1.3	-2.8	-2.9	-2.7
Femoral neck	-0.7	-1.2	2.7	-3.0	-1.0	-3.0
Total hip	-1.8	-1.7	0.7	-3.0	-1.1	-3.0
Distal radius (33%)	-2.0	-1.0	2.0	-3.5	-1.2	-3.4
Whole body	0.2	-0.7	0.5	-4.4	-2.0	-4.3

smaller values of weight and total body fat in the hyperthyroidism group.

The Rotterdam study carried out in a large sample of elderly Caucasian men and women suggested that besides the effect of weight on bone density, there is also a direct effect of thyroid function on bone tissue (28).

In the hyperthyroidism group, we found six vertebral fractures, from mild to moderate degrees, and patients had a BMD qualification of osteoporosis and reduced BMD. So, the decreases in both bone and total lean masses were probably the most important factors leading to the increase in fracture risk observed in this population.

Despite the absence of data about osteoporotic fractures risk in a specifically young male population in literature, some studies such as a population-based study of around 11 000 patients with diffuse and nodular toxic goiter, with a mean age of 60 years old of both sexes, showed that fracture risk was only significantly increased at the time of diagnosis and decreased to normal afterwards (29).

Several studies carried out in patients with iatrogenic hyperthyroidism showed that the risk for fracture was higher in older men and mainly in women with a very low TSH level (30, 31, 32). However, it is not totally clear that iatrogenic hyperthyroidism does affect bone in a totally similar way as hyperthyroidism due to toxic goiter or autoimmune diseases.

Vertebral fractures may not always be due to osteoporosis, even in the elderly. Jiang *et al.* (33) studied whether the failure load and BMD of cadaveric vertebral specimens that were induced to fracture by mechanical testing varied according to whether the fracture appearances on radiographs were classified as traumatic or as osteoporotic; they found that the failure load was proportional to BMD and traumatic fracture specimens had higher BMD.

Past history of traumatic and pathological fracture in hyperthyroidism group was absolutely excluded. Also, none of them had symptoms related to bone especially at vertebral spine. Moreover, a reliable differentiation by

imagiology can often be achieved because a vertebral body weakened by osteoporosis or metastasis collapses differently than a normal vertebral body and such radiological semiotics are usually clear cut.

One possible limitation of our study was the difficulty of visualization of vertebral spine above D7 by VFA in some cases; however, to overcome that, all patients had thoracolumbar spine X-ray, which was reviewed by two radiologists and only the proven vertebral fractures were included.

The strength of our study was the fact it was carried out in a relatively young population of men and also because no patient had previously been treated for hyperthyroidism, osteoporosis, or low bone mass and already had vertebral fractures. However, future studies with bigger male populations and also evaluating the effects of anti-thyroid treatment will be important to better understand the bone disease of hyperthyroidism.

## Conclusions

In this controlled study of young men with hyperthyroidism, we found a significant decrease in BMD as well as in total lean body mass. Also, there was a trend for an increased prevalence of osteoporosis and osteoporotic vertebral fractures in the hyperthyroidism group.

The results of this study using VFA technology (confirmed by X-ray) suggest that BMD changes in young men with nontreated hyperthyroidism may lead to the development of osteoporosis and fragility vertebral fractures. These data support the pertinence of using VFA in the routine assessment of osteoporosis to detect silent fractures precociously and consider early treatment.

## Declaration of interest

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

## Funding

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

## References

- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D & Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *New England Journal of Medicine* 1995 **332** 767-773. (doi:10.1056/NEJM199503233321202)
- Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR & Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994 **134** 169-176. (doi:10.1210/ENDO.134.1.8275930)

Clinical Study	A P Barbosa and others	Vertebral fractures in men with hyperthyroidism	172:2	194
----------------	------------------------	---	-------	-----

- 3 Abe T, Mariani RC, Yu W, Wu XB, Ando T, Li Y, Ighal J, Eldeiry I, Rajendren G, Blair HC *et al*. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003 **115** 151–162. (doi:10.1016/S0092-8674(03)00771-2)
- 4 Mukke AH, Reijnders FJL & Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clinical Endocrinology* 1992 **37** 35–39. (doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02280.x)
- 5 Földes J, Tarján G & Szathmari M. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clinical Endocrinology* 1993 **39** 521–527.
- 6 Mazzotti G, Porcelli T & Patelli L. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2010 **46** 747–751. (doi:10.1016/j.bone.2009.10.031)
- 7 Baran D. Thyroid hormone and the skeleton. In *Osteoporosis*, 4th edn, ch 51, pp 1239–1247. Eds Marcus R & Feldman D. Oxford: Elsevier, 2013.
- 8 Jager P, Jonkman S, Koolhaas W, Stiekema A, Wolfenbutter B & Slart R. Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. *Osteoporosis International* 2011 **22** 1059–1068. (doi:10.1007/s00198-010-1293-3)
- 9 Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J & Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999 **14** 821–828. (doi:10.1359/jbmr.1999.14.5.821)
- 10 Rea JA, Chen MB, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK & Fogelman I. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000 **15** 564–574. (doi:10.1359/jbmr.2000.15.3.564)
- 11 Genant HK, Wu CY, van Kijik C & Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of Bone and Mineral Research* 1993 **8** 1137–1148. (doi:10.1002/jbmr.5650080915)
- 12 Steiger P, Cummings SR & Genant HK. Morphometric X-ray absorptiometry of the spine: correlation *in vivo* with morphometric radiography. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporosis International* 1994 **4** 238–244. (doi:10.1007/BF01623347)
- 13 Chappard C, Kolta S, Fechtenbaum J, Dougados M & Roux C. Clinical evaluation of spine morphometric X-ray absorptiometry. *British Journal of Rheumatology* 1998 **37** 496–501. (doi:10.1093/rheumatology/37.5.496)
- 14 Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP & Bain S. Executive summary of the 2013 ISCD position development conference on bone densitometry. *Journal of Clinical Densitometry* 2013 **16** 455–467. (doi:10.1016/j.jocd.2013.08.004)
- 15 Mosekilde L & Melsen F. A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Acta Medica Scandinavica* 1978 **204** 97–102. (doi:10.1111/j.0954-6820.1978.tb08406.x)
- 16 Mosekilde L, Eriksen EF & Charles P. Effects of thyroid hormone on bone and mineral metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1990 **19** 35–63.
- 17 Murphy E, Gluer CC, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Eastell R & Williams GR. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 **98** 3173–3181. (doi:10.1210/jc.2009-2630)
- 18 Van den ven AC & Erdtsieck RJ. Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. *Netherlands Journal of Medicine* 2008 **66** 428–432.
- 19 Greenspan SL & Greenspan FS. The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Annals of Internal Medicine* 1999 **130** 750–758. (doi:10.7326/0003-4819-130-9-199905040-00016)
- 20 Langdahl BL, Loft AG & Eriksen EF. Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients. *Thyroid* 1996 **6** 169–175.
- 21 El Hadidy EM, Ghonaim M, Gawad SSAE & El Atta MA. Impact of severity, duration and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. *BMC Endocrine Disorders* 2011 **11** 2–7. (doi:10.1186/1472-6823-11-15)
- 22 Ryan CS, Petkov VI & Adler RA. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporosis International* 2011 **22** 1845–1853. (doi:10.1007/s00198-010-1421-0)
- 23 Svare A, Nilsen TL, Bjørø T, Forsmo S, Schei B & Langhammer A. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *European Journal of Endocrinology* 2009 **161** 779–786. (doi:10.1530/EJE-09-0139)
- 24 Jodar E, Muñoz-Torres M & Escobar-Jiménez F. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of etiology and menopause. *Clinical Endocrinology* 1997 **47** 279–285. (doi:10.1046/j.1365-2265.1997.2261041.x)
- 25 Kim B, Lee SH, Bae SJ, Kim HK, Choe JW, Kim HY, Koh J & Kim GS. The association between serum thyrotropin (TSH) levels and bone mineral density in healthy euthyroid men. *Clinical Endocrinology* 2010 **73** 396–403. (doi:10.1111/j.1365-2265.2010.03818.x)
- 26 Paul TL, Kerrigan J & Kelly AM. Long-term L-thyroxine is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *Journal of the American Medical Association* 1988 **259** 3137–3141. (doi:10.1001/jama.1988.03720210027023)
- 27 Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA & Smit JW. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006 **16** 583–591. (doi:10.1089/thy.2006.16.583)
- 28 van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A, Rivadeneira F, Pols HA & Peeters RP. Effects of serum TSH and FT<sub>4</sub> levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study. *Clinical Endocrinology* 2008 **68** 175–181.
- 29 Vestergaard P & Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 2002 **12** 411–419. (doi:10.1089/105072502760043503)
- 30 Lee JS, Buzková P, Rink HA, Vu J, Carbone L, Chen Z, Cauley J, Bauer DC, Cappola AR & Robbins J. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Archives of Internal Medicine* 2010 **170** 1876–1883. (doi:10.1001/archinternmed.2010.424)
- 31 Heijckmann AC, Huijberts MSP, Geusens P, de Vries J, Menheere PPCA & Wolfenbutter BHR. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* 2005 **153** 23–29. (doi:10.1530/eje.1.01933)
- 32 Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA & Lipscombe LL. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011 **342** 1–9. (doi:10.1136/bmj.d2238)
- 33 Jiang G, Luo J, Pollittine T, Dolan P, Adams MA & Eastell R. Vertebral fractures in the elderly may not always be “osteoporotic”. *Bone* 2010 **47** 111–116. (doi:10.1016/j.bone.2010.03.019)

Received 19 July 2014  
 Revised version received 18 November 2014  
 Accepted 21 November 2014



## **RESUMO**

### **Objectivos:**

Os objectivos deste estudo foram avaliar os efeitos do hipertiroidismo clínico em homens com menos de 50 anos sobre a DMO, as massas magra e gorda corporais totais, os marcadores de remodelação óssea e a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA. Quarenta e oito homens foram divididos e emparelhados por idade e estatura em grupo do hipertiroidismo (n=24) e grupo controlo (n=24). Os controlos foram retirados de uma amostra de indivíduos da consulta de Endocrinologia sem patologias nem medicação com repercussão no metabolismo ósseo. O estudo da composição corporal foi feito por DXA.

### **Resultados e Conclusões:**

Neste estudo controlado de homens com menos de 50 anos de idade e com hipertiroidismo clínico, encontrámos reduções significativas da DMO em todas as regiões do esqueleto estudadas (excepto o rádio distal) e da massa magra total. Houve um aumento da prevalência de massa óssea reduzida (54,1%) e de osteoporose (16,7%), assim como uma tendência para o aumento da prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA (25%).

No grupo de homens com menos de 50 anos com hipertiroidismo clínico e com fracturas vertebrais silenciosas, a média da DMO do corpo inteiro era  $1,066 \pm 0,04 \text{ cm/m}^2$  vs  $1,192 \pm 0,02 \text{ cm/m}^2$  para o grupo dos homens com menos de 50 anos com hipertiroidismo clínico que não fracturaram ( $P=0,0047$ ), portanto, muito provavelmente este valor será o valor limite de DMO para o qual existe maior risco de fractura vertebral e portanto o valor a partir do qual poderão ocorrer fracturas vertebrais.



## 3.2 HIPERTIROIDISMO CLÍNICO EM HOMENS COM MAIS DE 50 ANOS

Osteoporosis and Sarcopenia xxx (2017) xxx-xxx



Contents lists available at ScienceDirect

Osteoporosis and Sarcopenia

journal homepage: [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)



Original article

### The main autoimmune and nonautoimmune etiologies of endogenous hyperthyroidism do not seem to influence the increased prevalence of morphometric vertebral fractures and osteoporosis in Portuguese men

Ana Paula Barbosa<sup>a,\*</sup>, Mário Rui Mascarenhas<sup>a</sup>, Mamel Bicho<sup>b</sup>, João Janeiro<sup>c</sup>, António Gouveia Oliveira<sup>d</sup>

<sup>a</sup> University Clinic of Endocrinology, Environmental Health Institute, Lisbon University Medical School, Endocrinology, Diabetes and Metabolism Department, Santa Maria University Hospital, Lisbon, Portugal

<sup>b</sup> Genetics Laboratory, Environmental Health Institute, Lisbon University Medical School, Lisbon, Portugal

<sup>c</sup> Radiology Department, Santa Maria University Hospital, Lisbon, Portugal

<sup>d</sup> Pharmacy Department, Health Sciences Center, Federal University Rio Grande do Norte, Natal, Brazil

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 17 May 2017

Received in revised form 17 July 2017

Accepted 17 August 2017

Available online xxx

##### Keywords:

Hyperthyroidism

Men

Fractures

Bone mineral density

Vertebral fracture assessment

#### ABSTRACT

##### Objectives

The purpose of this study was to evaluate the effects of hyperthyroidism and their etiology on bone mineral density (BMD), on body soft tissue composition, on the prevalence of vertebral fractures detected by vertebral fracture assessment (VFA) and on the trabecular bone score (TBS).

##### Methods

From an initial population of 119 Portuguese men (78 with hyperthyroidism [HT] + 41 controls [CTs]) admitted to the Endocrinology Department we selected 41 men aged over 50 with clinical hyperthyroidism to participate; each one was matched by age and height with a control person. BMD (g/cm<sup>3</sup>) at the lumbar spine, hip, radius 33% and whole body and the total body masses (kg) were studied by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). VFA with Genant semiquantitative method was used to detect fractures. The TBS was obtained from lumbar spine DXA images. No patient had been treated previously for hyperthyroidism or osteoporosis. Adequate statistical tests were used.

##### Results

In the hyperthyroidism group, total lean mass (CT 58.16 ± 7.7 vs. HT 52.3 ± 5.7,  $P = 0.03$ ) and distal radius BMD (CT 0.769 ± 0.05 vs. HT 0.722 ± 0.08,  $P = 0.005$ ) were lower; there was a significantly higher prevalence of osteoporosis (CT 9.7% vs. HT 29.3%,  $P = 0.015$ ) and vertebral fractures (CT 2.4% vs. HT 24.4%,  $P = 0.007$ ). TBS was similar in both groups (CT 1.328 ± 0.11 vs. HT 1.356 ± 0.11,  $P = \text{not significant}$ ). Comparing patients with Graves' disease with patients with toxic multinodular goiter, there were no differences regarding BMD, BMD qualification, prevalence of fractures and TBS and just total lean mass was significantly lower in patients with Graves' disease.

##### Conclusions

These results suggest that in a group of hyperthyroid men aged over 50 there are significant decreases in cortical bone BMD and lean mass and a higher prevalence of osteoporosis and silent vertebral fractures, but the etiology of the hyperthyroidism does not seem to influence it. Besides the antithyroid drugs, some patients may benefit from bone-directed treatments.

© 2017.

#### 1. Introduction

Thyroid dysfunction is one of the most common causes for consultation in Endocrinology departments. A meta-analysis to evaluate its incidence and prevalence in Europe found 6.7% of undiagnosed thyroid dysfunction, being 1.72% for undiagnosed hyperthyroidism

and 0.75% for previously diagnosed hyperthyroidism [1]. The prevalence of hyperthyroidism is about 10 times more common in women than in men in nondeficient iodine populations and is about 0.5%–2%. The more important etiologies are Graves' disease and toxic multinodular goiter, while autonomously functioning adenoma and thyroiditis are not so common [2].

In animal models, namely in thyroid receptor (TR) $\beta$  mutant mice, the studies show an accelerated skeletal development and adult osteoporosis due to supraphysiological stimulation of skeletal TR $\alpha$  due to disruption of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. The studies

Peer review under responsibility of The Korean Society of Osteoporosis.

\* Corresponding author.

Email address: [ana\\_pbarbosa@hotmail.com](mailto:ana_pbarbosa@hotmail.com) (A.P. Barbosa)

<https://doi.org/10.1016/j.afos.2017.08.009>

2405-5255/© 2017.

also show that T3 exerts catabolic actions in adult bone and that those effects of disrupted or increased T<sub>3</sub> action seem to predominate over the skeletal responses to thyroid-stimulating hormone (TSH) [3].

In hyperthyroidism, the excess of circulating thyroid hormones can lead to an increase of bone resorption, either by acting directly on osteoclasts or indirectly on osteoblasts [4]. Also TSH seems to be a negative regulator of bone remodeling, inhibiting the formation, the survival of osteoclasts and the differentiation of osteoblasts [5,6]; however, this effect has not been totally clarified because experiments in mice with a loss-of-function TSH receptor, the bone loss seems to be independent of TSH levels [7].

The hyperthyroidism is a known important cause of secondary osteoporosis and of increase in fracture risk. One study in a male population investigated for the etiology of osteoporosis, found that a previous history of hyperthyroidism was present in about 5% [8].

However, most studies are done in postmenopausal women and in patients with exogenous hyperthyroidism due to thyroxine use after thyroidectomy for thyroid carcinoma.

The clinical studies in men with endogenous hyperthyroidism are very scarce, namely those addressing the osteoporotic fractures risk and the possible impact of the several etiologies of endogenous hyperthyroidism (autoimmune, toxic goiter) on that risk. This subject is important especially for the older populations because they are already prone to osteoporosis and to fragility fractures, which can be associated to precocious mortality [9]. Recent studies in male populations, show that accelerated loss of bone mineral density (BMD) at the hip is a risk factor for mortality that is not explained by comorbidity burden, change in weight or physical activity [10].

Vertebral fractures are among the most common fractures in osteoporosis. About 69% of patients with vertebral fractures are unaware of them, not only because they are very frequently asymptomatic, but also because patients are not routinely or accurately imaged. It is important to diagnose it, because their presence predicts the occurrence of future osteoporotic fractures all over the skeleton [11,12]. They occur more frequently in patients with a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) diagnosis of low bone mass rather than osteoporosis, showing that besides BMD, other factors contribute to the risk of osteoporotic fractures [12].

Vertebral fracture assessment (VFA) by DXA is a spine imaging with DXA scanners which may represent a better alternative to conventional radiography in the diagnosis of vertebral fractures, due to lower radiation dose and also to greater convenience for the patient as it can be done at the same time of DXA [13]. Despite not being used routinely in our country and in other bone metabolic units around the world, we find it very useful in clinical practice to detect prevalent fractures [14–16]. A previous study by our group in young hyperthyroid men, showed an increased prevalence of vertebral fractures detected by VFA [17].

In the last years, trabecular bone score (TBS) was defined as an indirect index of bone microarchitecture and of bone quality. It is determined from the grey-level texture metric variation analysis of the 2-dimensional lumbar spine DXA images, quantifying local variations in pixels intensities. The experimental variogram method is used to estimate the bone microarchitecture. An increased TBS assessment associates with better bone microarchitecture, while a reduced TBS estimation correlates with fragile skeletal microarchitecture. It was shown that TBS is associated with the structure of the bone tissue and it may detect differences between DXA scans that show identical BMD amounts. It is an easy tool and clinical studies suggest that it improves (in addition to clinical risk factors and BMD) the prediction of fracture risk not only in osteoporosis but also in some metabolic bone diseases. TBS seems also to be more sensitive

than BMD in identifying secondary osteoporosis, namely hyperparathyroidism, adrenal adenomas and iatrogenic Cushing [18–20]. As far as we know, there are no TBS data in men with endogenous hyperthyroidism.

So, the aims of this cross-sectional case-control study were to evaluate the effects of endogenous clinical hyperthyroidism and their main etiologies in the body composition (BMD and total body fat and lean masses), in the TBS and in the prevalence of silent vertebral fractures using VFA technology (confirmed by X-ray) of a population of Portuguese men aged more than 50 years.

## 2. Methods

From an initial population of 119 men (78 with hyperthyroidism + 41 controls) which were admitted to the Endocrinology Department for diagnosis and treatment, we selected 41 men aged over 50 years with clinical hyperthyroidism to participate in this study. For each patient, an age (limits 6–11 months) and stature (limits 1–3 cm) matched control person without diseases or medications affecting bone metabolism, was drawn from a random sample of patients of the Endocrinology Department. Exclusion criteria for both patients and controls were: subclinical hyperthyroidism, hypo/hyperparathyroidism, hypogonadisms, diabetes mellitus, hypo/hypercortisolism, vitamin D deficiency, inflammatory bowel disease, malabsorption diseases, liver/renal diseases, medications affecting the skeleton, and alcohol habits.

Regarding the etiology of the patients with hyperthyroidism, 20 cases were Graves' disease, 14 cases were toxic multinodular goiter and 7 cases were toxic nodule.

No patient had previously been treated empirically for osteoporosis or reduced bone mass nor hyperthyroidism. We cannot be sure of the duration of the hyperthyroidism before the beginning of antithyroid medication but possibly it ranged at least from 3 to 12 months.

Also, past history of fragility fractures and symptoms of vertebral fracture were excluded in both patients and controls. All patients and controls had a full clinical examination and body mass index (BMI) ( $\text{kg/m}^2$ ) was calculated.

In both groups, BMD ( $\text{g/cm}^3$ ) at the lumbar spine ( $L_1-L_4$ ), at the hip (femoral neck and total), at the distal radius (1/3 or 33%) and at the whole body and total body tissue composition including soft body lean and fat masses (kg) were studied by DXA using the QDR Discovery W radiological densitometer (Hologic Inc., Marlborough, MA, USA) of the Lisbon Clinic of Endocrinology Diabetes and Metabolism, Lda. The fractured vertebrae were excluded from de analysis.

According to the International Society of Clinical Densitometry official positions, in both groups the BMD was qualified by the lowest T-score obtained at the lumbar spine, at the hip and at the distal radius (33%) in osteoporosis, low BMD and normal BMD [21].

TBS was obtained from the pixel grey-level texture metric variation analysis of the 2-dimensional lumbar spine DXA images (IN-sight software, Medimaps, Mèrignac, France) [21]. The normal range for TBS in European men is considered: higher or equal to 1.310 - high TBS, low fracture risk; between 1.230 and 1.310 - medium TBS, medium fracture risk; less or equal to 1.230 - low TBS, high fracture risk [22,23].

The lateral images of thoracolumbar spine in DXA scan (VFA) were used to detect fractures and those were classified according to type (wedge, biconcave, crush) and severity (% of deformity) by Genant semiquantitative method, by one qualified endocrinologist. This method combines the qualitative visualization of the spine with

the morphometric measurements of the vertebral body height in 6 points [14].

All patients had thoracolumbar spine X-ray (on frontal and lateral projections) on the same day or within a few days which was reviewed by one qualified radiologist. In a few instances where there was disagreement, a second radiologist was consulted. Conventional radiographs were electronic images produced by digital X-ray equipment and were viewed using a high-resolution viewing workstation designed for medical image reading. Their final reports were established as the gold standard for proven vertebral fractures, and only the positive cases in both VFA and X-ray were considered and included in the results.

Fasting blood samples were collected for measurement of serum chemistries, blood counts and hormones. Serum free T3, free T4, and thyroid-stimulating hormone (TSH) were assayed by an electrochemoluminescence immunoassay (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) and total calcium and phosphorus were assayed by enzymatic colorimetry (Roche Diagnostics).

All patients and controls gave their informed consent, according to the approved protocol by the ethic committee of the institution and based on Helsinki declaration.

The data were statistically analyzed using the Statgraphics Centurion XVI version 16.1.07.01 (Statpoint Technologies, Inc., The Plains, VA, USA). All the results are expressed as mean  $\pm$  standard deviation. After testing for normal distribution, the Student t-test was

**Table 1**  
The anthropometric data and of total body masses in the hyperthyroidism and in the control groups.

Variable	Control (n = 41)	Hyperthyroidism (n = 41)	P-value
Age, yr	62.8 $\pm$ 7.8	62.9 $\pm$ 8.0	NS
Weight, kg	82.6 $\pm$ 13.1	76.3 $\pm$ 12.8	0.029
Height, m	1.69 $\pm$ 0.05	1.69 $\pm$ 0.06	NS
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	28.8 $\pm$ 4.1	26.6 $\pm$ 3.7	0.012
Lean mass, kg	58.16 $\pm$ 7.7	52.3 $\pm$ 5.7	0.039
Fat mass, kg	23.16 $\pm$ 6.7	19.6 $\pm$ 5.8	NS

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

NS, not significant.

**Table 2**  
The BMD at several skeletal sites and TBS in the hyperthyroidism and control groups.

Variable	Control (n = 41)	Hyperthyroidism (n = 41)	P-value
BMD, g/cm <sup>3</sup>			
L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1.035 $\pm$ 0.12	1.038 $\pm$ 0.22	NS
Femoral neck	0.854 $\pm$ 0.15	0.800 $\pm$ 0.13	NS
Total hip	1.024 $\pm$ 0.13	0.967 $\pm$ 0.13	NS
Distal radius (33%)	0.769 $\pm$ 0.05	0.722 $\pm$ 0.08	0.005
Whole body	1.184 $\pm$ 0.08	1.143 $\pm$ 0.12	NS
TBS L <sub>1</sub> -L <sub>4</sub>	1.328 $\pm$ 0.11	1.356 $\pm$ 0.10	NS

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

BMD, bone mineral density; TBS, trabecular bone score; NS, not significant.

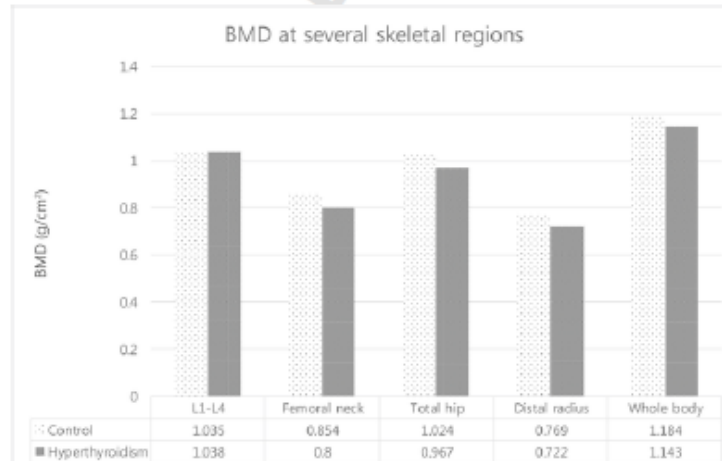
used to compare the differences in parametric data between the groups. The Fisher exact test was used to compare the number of fractures in both groups. P-value of <0.05 was considered statistically significant.

### 3. Results

The mean age, height, weight, BMI, and total body lean and fat masses of the groups are shown in Table 1. In the hyperthyroidism group, there was a significant decrease in the mean total lean body mass (Table 1). Regarding BMD at the several skeletal sites, we found significant decreases in the mean BMD at the distal radius (Table 2 and Fig. 1).

The means of TBS in both groups were in the considered normal range and there were no significant differences between the groups (hyperthyroidism [range, 1.063–1.515; mean, 1.356  $\pm$  0.10] vs. control [range, 1.079–1.493; mean, 1.328  $\pm$  0.11]), as shown in Table 2. Moreover, in the hyperthyroidism group, TBS values were similar between the 10 men with fractures and those without it (1.354  $\pm$  0.05 vs. 1.359  $\pm$  0.05 respectively, P = 0.9). In the control group, TBS correlated with weight, total femur BMD and total fat and lean masses, while in the hyperthyroidism group this tool correlated just with whole body BMD and T-score.

The prevalence of decreased BMD and osteoporosis, as well as, the prevalence of vertebral fractures (detected by both VFA and



**Fig. 1.** Bone mineral density (BMD) at several skeletal sites in control and in hyperthyroidism groups.



X-ray) were significantly increased in the hyperthyroidism group (Table 3). Also in this group, fractures were detected in 10 cases by both VFA and X-ray.

In the control group the only fracture detected was in T11 mild wedge, while in the hyperthyroidism group 7 fractures were localized in the thoracic spine and 3 at the lumbar spine, 2 biconcave moderate degree and 8 wedge mild degree. BMD qualification of the 11 men with fractures was: control group - reduced BMD; hyperthyroidism group - reduced BMD in 3, osteoporosis in 1, and normal in 6.

In the hyperthyroidism group, there were significant increases in bone formation markers (osteocalcin and total alkaline phosphatase) and in  $\beta$ -crosslaps (CTX) after age-adjustment (Table 4).

When we compared patients with Graves' disease with patients with toxic goiter, BMD at all skeletal sites, BMD qualification, prevalence of fractures and TBS were similar in both groups, but the total lean mass was significantly lower in patients with Graves' disease (Table 5A). Also, there were significant increases regarding free T4 and total alkaline phosphatase in the Graves' disease group (Table 5B).

#### 4. Discussion

In hyperthyroidism, the duration of the bone remodeling cycle, which usually lasts about 7 months, can occur almost half that time (3–4 months) because the rate of bone turnover is accelerated, both bone resorption and formation are increased, so, the natural existing balance disappears leading to a bone resorption phase exceeding the bone formation phase; consequently there is an incomplete substitution with new bone cells and loss of mineralized bone. This progres-

**Table 3**  
The BMD qualification and the number of vertebral fractures in the hyperthyroidism and control groups.

	Control (n = 41)	Hyperthyroidism (n = 41)	P-value
BMD qualification			
Normal	20 (48.8)	9 (21.9)	0.015
Reduced	17 (41.5)	20 (48.8)	
Osteoporosis	4 (9.7)	12 (29.3)	
Vertebral fractures	1 (2.4)	10 (24.4)	0.007

Values are presented as number (%).  
BMD, bone mineral density.

**Table 4**  
The biochemical, hormonal and bone markers data in the hyperthyroidism and in the control groups.

Variable	Control (n = 41)	Hyperthyroidism (n = 41)	P-value
TSH, $\mu$ U/mL	1.63 $\pm$ 0.7	0.12 $\pm$ 0.1	0.000
Free T4, ng/dL	1.16 $\pm$ 0.1	2.2 $\pm$ 1.6	0.000
Free T3, pg/mL	3.43 $\pm$ 0.5	6.8 $\pm$ 5.7	0.029
Calcium, mg/dL	9.37 $\pm$ 0.2	9.59 $\pm$ 0.4	NS
Phosphorus, mg/dL	3.12 $\pm$ 0.4	3.05 $\pm$ 0.4	NS
iPTH, pg/mL	32.26 $\pm$ 18.7	51.08 $\pm$ 32.4	NS
Total alkaline phosphatase, U/L	62.87 $\pm$ 12.7	106.06 $\pm$ 48.5	0.000
Bone alkaline phosphatase, $\mu$ g/L	15.8 $\pm$ 4.2	22.3 $\pm$ 13.5	NS
Osteocalcin, ng/mL	9.48 $\pm$ 5.8	15.71 $\pm$ 12.8	0.045
CTX, ng/mL	0.2 $\pm$ 0.1	0.7 $\pm$ 0.3	0.045*

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

TSH, thyroid-stimulating hormone; iPTH, intact parathyroid hormone; CTX,  $\beta$ -crosslaps; NS, not significant.

\* After age-adjusted, but the difference between the means is nonsignificant without correction.

**Table 5A**  
The BMD qualification, the number of vertebral fractures and the lean mass in patients with Graves' disease and toxic goiter.

	Graves (n = 20)	Toxic goiter (n = 21)	P-value
BMD qualification			
Normal	5 (25)	4 (19.1)	NS
Reduced	9 (45)	11 (52.4)	
Osteoporosis	6 (30)	6 (28.6)	
Vertebral fractures	3 (15)	7 (33.3)	NS
Lean mass, kg	52.16 $\pm$ 5.4	56.92 $\pm$ 9.1	0.000
Trabecular bone score	1.353 $\pm$ 0.11	1.360 $\pm$ 0.09	NS

Values are presented as number (%) or mean  $\pm$  standard deviation.  
BMD, bone mineral density.

**Table 5B**  
The biochemical, hormonal and bone markers data in the Graves' disease and in the toxic goiter groups.

Variable	Graves (n = 20)	Toxic goiter (n = 21)	P-value
TSH, $\mu$ U/mL	0.05 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1	NS
Free T4, ng/dL	2.8 $\pm$ 1.9	1.6 $\pm$ 1.0	0.019
Free T3, pg/mL	8.2 $\pm$ 6.9	5.4 $\pm$ 4.0	NS
Calcium, mg/dL	9.5 $\pm$ 0.4	9.7 $\pm$ 0.4	NS
Phosphorus, mg/dL	3.1 $\pm$ 0.5	3.0 $\pm$ 0.4	NS
iPTH, pg/mL	46.5 $\pm$ 30.2	55.4 $\pm$ 26.3	NS
Total alkaline phosphatase, U/L	128.7 $\pm$ 54.8	84.8 $\pm$ 29.8	0.007
Osteocalcin, ng/mL	18.6 $\pm$ 14.7	13.1 $\pm$ 10.6	NS
CTX, ng/mL	0.90 $\pm$ 0.4	0.51 $\pm$ 0.2	NS

Values are presented as mean  $\pm$  standard deviation.

TSH, thyroid-stimulating hormone; iPTH, intact parathyroid hormone; CTX,  $\beta$ -crosslaps; NS, not significant.

sively leads to a reduced BMD and osteoporosis development, reduced bone strength and consequently to a higher osteoporotic fracture risk. It usually affects both axial and appendicular skeleton, however it is usually more pronounced in areas with predominant cortical bone like the femoral neck and the distal radius [24,25].

This study was done in a population of men aged over 50, with noniatrogenic clinical hyperthyroidism naive of treatment, and we found that there was a slight tendency for a lower mean BMD in all skeletal regions except the lumbar spine, and a significant decrease of mean BMD at the distal radius. These results could be explained by the small number of patients, but we can also speculate that some small vertebrae deformities (but not fractures, which were excluded), could contribute to small increases in areal BMD at the lumbar spine.

El Hadidy et al. [26] studied a hyperthyroid male population aged 23–65 years and found a significant decrease in the "lower half radius" BMD by DXA, which was related to both severity and duration of the hyperthyroidism; however, no other skeletal regions were studied and fractures prevalence was not assessed. In our present study men were aged more than 50 years and the scans were performed at the radius 1/3 or 33%. A previous study by our group in younger hyperthyroid men, showed significant BMD decreases in all skeletal regions and an increase in the prevalence of vertebral fractures detected by VFA [17].

Another study evaluating BMD at both lumbar spine and femoral neck, but in normal euthyroid men around 50 years-old, suggested that serum TSH concentration at the lower end of the reference range may be associated with a lower BMD [27].

The studies in men about the impact of the several etiologies of endogenous clinical hyperthyroidism on BMD and vertebral fractures prevalence are very scarce; the same study by El Hadidy et al. [26] found that z-scores of BMD at the lower half of the left radius in patients with Graves' disease was not significantly different from those

with toxic multinodular goiter. In females, all these etiologies of hyperthyroidism cause an increase in the prevalence of osteoporosis, but they do not seem to influence the impact on BMD [28]. Also in our study, there were no differences in the BMD between patients with Graves' disease and patients with toxic goiter, but there was a significant reduction in the total lean mass in patients with Graves' disease, probably because of the more severe and/or longer duration of the hyperthyroidism which is very hard to define.

Weight loss and gastrointestinal changes like increased gut motility and consequent malabsorption of proteins, minerals and vitamins, are frequently seen in hyperthyroidism; this explains the significant decreases observed in total body lean mass and BMI in the hyperthyroidism group. Moreover, the weight reduction trend which is associated with a low bone mass, could also contribute for the BMD decrease in the hyperthyroidism group, because we found significant differences in both weight and total body fat mass between groups.

The Rotterdam study, done in a large sample of elderly Caucasian men and women, suggested that besides the effect of weight on bone density, there is also a direct effect of thyroid function on bone tissue [29].

In the hyperthyroidism group, we found 10 vertebral fractures confirmed by both VFA and X-ray, from mild to moderate degrees, and with a BMD qualification from normal to osteoporosis. So, the decreases in BMD may contribute, but cannot totally explain the increase in fracture risk observed in this population. Total lean mass could be another important factor, as well as parameters related to bone quality.

A population-based study of around 11000 patients with diffuse and nodular toxic goiter with a mean age of 60 years old of both sexes, showed that fracture risk was only significantly increased at the time of diagnosis decreasing to normal after it [30].

Several studies done in patients with thyroxine-induced hyperthyroidism showed that fracture risk was higher in older men and, mainly, in women with a very suppressed TSH [31,32]. However, until now, it has not been clarified that iatrogenic hyperthyroidism does affect bone in a totally similar way as hyperthyroidism due to toxic goiter or autoimmune diseases.

Regarding TBS, the clinical studies in men are scarce and in men with hyperthyroidism are just a few. In our study, the means of TBS in both hyperthyroidism and control groups were in the considered normal range and there were no significant differences between the groups. A possible explanation is that in this endocrine disease the cortical bone is usually more affected than the trabecular one, which is the bone evaluated in TBS. By the other hand, small vertebral deformations (another complication of osteoporosis but not as severe as fragility bone fractures) may lead to artifacts in the analysis of the 2-dimensional lumbar spine DXA images, and/or TBS values obtained from those images. Another explanation could be that the time with nontreated hyperthyroidism was not long enough to develop bone microarchitecture changes measured by TBS.

In a retrospective case-control study, Leib et al. [20] showed that men with fragility fractures had lower TBS values than men without it, but it was not clear a causative direct association between the decrease in TBS and fracture risk.

Ock et al. found in Graves' disease male and female patients a significant increase of TBS values from 1.377 to 1.390 after antithyroid therapy, however it was a noncontrolled study and those scores are considered within normal range [22,23,33].

In our study, we found significant increases in bone formation markers (osteocalcin and total alkaline phosphatase) and in CTX only after age-adjustment. Moreover, the patients with Graves' disease had significantly higher levels of total alkaline phosphatase than patients

with toxic goiter. Studies in both men and women with hyperthyroidism, show that bone formation and bone resorption markers are increased and correlate with the disease severity [26,34,35].

The strength of this study resides in the fact of being done in a male population, not previously treated for hyperthyroidism, osteoporosis or low bone mass and showing that they already had some bone and lean masses decreases as well as vertebral fractures and increase in bone turnover markers.

A limitation for this study could be the relatively low number of patients.

Future studies with bigger male populations and evaluating the effects of antithyroid treatment will be important to better understand the bone disease of endogenous hyperthyroidism.

## 5. Conclusions

In this controlled study of men aged over 50, with endogenous hyperthyroidism, we found a significant decrease in cortical BMD, namely at distal radius as well as a significantly increased prevalence of reduced BMD and osteoporosis and of asymptomatic vertebral fractures. The results of this study using VFA technology (confirmed by X-ray), suggest that BMD and lean mass changes in men aged over 50 with nontreated endogenous hyperthyroidism may contribute to the development of osteoporosis and fragility vertebral fractures, but there are very probably other implicated factors related with bone quality. The lean mass and the total alkaline phosphatase are more affected in Graves' disease than in toxic goiter.

These data support the urgency of detecting silent fractures in this endocrine disease especially in elderly people, in order to start a treatment for both thyroid and bone. Moreover, we suggest that hyperthyroid men should perform DXA, routinely, not only at lumbar spine and femur, but also at the distal radius.

## Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## References

- [1] A. Garmendia-Madariaga, S. Santos-Palacios, F. Guillen-Grima, J.C. Gálvez, The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis, *J Clin Endocrinol Metab* 99 (2014) 923–931.
- [2] M.P. Vanderpump, The epidemiology of thyroid disease, *Br Med Bull* 99 (2011) 39–51.
- [3] S.Y. Cheng, J.L. Leonard, P.J. Davis, Molecular aspects of thyroid hormone actions, *Endocr Rev* 31 (2010) 139–170.
- [4] J.M. Brito, A.J. Fenton, W.R. Holloway, G.C. Nicholson, Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption, *Endocrinology* 134 (1994) 169–176.
- [5] E. Abe, R.C. Mariani, W. Yu, X.B. Wu, T. Ando, Y. Li, et al., TSH is a negative regulator of skeletal remodeling, *Cell* 115 (2003) 151–162.
- [6] L. Sun, L.L. Zhu, P. Lu, T. Yuan, J. Li, R. Ma, et al., Genetic confirmation for a central role for TNF $\alpha$  in the direct action of thyroid stimulating hormone on the skeleton, *Proc Natl Acad Sci U. S. A* 110 (2013) 9891–9896.
- [7] J.H. Bassett, P.J. O'Shea, S. Srikantharajah, B. Rabier, A. Boyde, P.G. Howell, et al., Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism, *Mol Endocrinol* 21 (2007) 1095–1107.
- [8] C.S. Ryan, V.I. Petkov, R.A. Adler, Osteoporosis in men: the value of laboratory testing, *Osteoporos Int* 22 (2011) 1845–1853.
- [9] S.R. Cummings, M.C. Nevitt, W.S. Browner, K. Stone, K.M. Fox, K.E. Ensrud, et al., Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group, *N Engl J Med* 332 (1995) 767–773.
- [10] P.M. Cawthon, S. Patel, S.K. Ewing, L.Y. Lui, J.A. Cauley, J.G. Lyons, et al., Bone loss at the hip and subsequent mortality in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study, *J Bone Miner Res* (2017 July 10) <https://doi.org/10.1002/jbmr.4.10006>.

- [11] D.M. Black, N.K. Arden, L. Palermo, J. Pearson, S.R. Cummings, Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures, *Study of Osteoporotic Fractures Research Group J Bone Miner Res* 14 (1999) 821–828.
- [12] P.L. Jager, S. Jonkman, W. Koolhaas, A. Stiekema, B.H. Wolffenbuttel, R.H. Slart, Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations, *Osteoporos Int* 22 (2011) 1059–1068.
- [13] J.A. Rea, M.B. Chan, J. Li, G.M. Blake, P. Steiger, H.K. Genant, et al., Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification, *J Bone Miner Res* 15 (2000) 564–574.
- [14] H.K. Genant, C.Y. Wu, C. van Kuijk, M.C. Nevitt, Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique, *J Bone Miner Res* 8 (1993) 1137–1148.
- [15] P. Steiger, S.R. Cummings, H.K. Genant, H. Weiss, Morphometric X-ray absorptiometry of the spine: correlation in vivo with morphometric radiography, *Study of Osteoporotic Fractures Research Group Osteoporos Int* 4 (1994) 238–244.
- [16] C. Chappard, S. Kolta, J. Fechtenbaum, M. Dougados, C. Roux, Clinical evaluation of spine morphometric X-ray absorptiometry, *Br J Rheumatol* 37 (1998) 496–501.
- [17] A.P. Barbosa, M. Rui Mascarenhas, C.F. Silva, I. Tavora, M. Bicho, I. do Carmo, et al., Prevalence of silent vertebral fractures detected by vertebral fracture assessment in young Portuguese men with hyperthyroidism, *Eur J Endocrinol* 172 (2015) 189–194.
- [18] V. Bousson, C. Bergot, B. Sutter, P. Levitz, B. Cortet, Scientific Committee of the Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses, Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects, *Osteoporos Int* 23 (2012) 1489–1501.
- [19] B.C. Silva, W.D. Leslie, H. Resch, O. Lamy, O. Leunig, N. Binkley, et al., Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image, *J Bone Miner Res* 29 (2014) 518–530.
- [20] E. Leib, R. Winzenrieth, B. Aubry-Rozier, D. Hans, Vertebral microarchitecture and fragility fracture in men: a TBS study, *Bone* 62 (2014) 51–55.
- [21] J.T. Schousboe, J.A. Shepherd, J.P. Bilezikian, S. Bain, Executive summary of the 2013 international society for clinical densitometry position development conference on bone densitometry, *J Clin Densitom* 16 (2013) 455–466.
- [22] E.V. McCloskey, A. Oden, N.C. Harvey, W.D. Leslie, D. Hans, H. Johansson, A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX, *J Bone Miner Res* 31 (2016) 940–948.
- [23] N.C. Harvey, C.C. Gluer, N. Binkley, E.V. McCloskey, M.L. Brandi, C. Cooper, et al., Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice: a consensus report of a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Working Group, *Bone* 78 (2015) 216–224.
- [24] A.C. van de Ven, R.J. Erdnack, Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism, *Neth J Med* 66 (2008) 428–432.
- [25] S.L. Greenspan, F.S. Greenspan, The effect of thyroid hormone on skeletal integrity, *Ann Intern Med* 130 (1999) 750–758.
- [26] H.M. El Hadidy el, M. Ghonaim, S.H. El Gwad, M.A. El Atti, Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men, *BMC Endocr Disord* 11 (2011) 15.
- [27] B.J. Kim, S.H. Lee, S.J. Bae, H.K. Kim, J.W. Choe, H.Y. Kim, et al., The association between serum thyrotropin (TSH) levels and bone mineral density in healthy euthyroid men, *Clin Endocrinol (Oxf)* 73 (2010) 396–403.
- [28] A. Svare, T.I. Nilsen, T. Bjoro, S. Forsmo, B. Schei, A. Langhammer, Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study, *Eur J Endocrinol* 161 (2009) 779–786.
- [29] W.M. van der Deure, A.G. Uitterlinden, A. Hofman, F. Rivadeneira, H.A. Pols, R.P. Peeters, et al., Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR-Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study, *Clin Endocrinol (Oxf)* 68 (2008) 175–181.
- [30] P. Vestergaard, L. Mosekilde, Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients, *Thyroid* 12 (2002) 411–419.
- [31] J.S. Lee, P. Buzkova, H.A. Fink, J. Vu, L. Carbone, Z. Chen, et al., Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults, *Arch Intern Med* 170 (2010) 1876–1883.
- [32] M.R. Turner, X. Camacho, H.D. Fischer, P.C. Austin, G.M. Anderson, P.A. Rochon, et al., Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study, *BMJ* 342 (2011) d2238.
- [33] S.Y. Ock, Y.S. Chung, Y.J. Choi, Changes in bone mineral density and trabecular bone score in Graves' disease patients after anti-thyroid therapy, *Osteoporos Sarcopenia* 2 (2016) 175–179.
- [34] P. Garnero, V. Vasey, A. Bartholin, J.P. Riou, P.D. Delmas, Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment, *J Clin Endocrinol Metab* 78 (1994) 955–959.
- [35] R.D. Harvey, K.C. McHardy, I.W. Reid, F. Peterson, P.D. Bewsher, A. Duncan, et al., Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers, *J Clin Endocrinol Metab* 72 (1991) 1189–1194.



## **RESUMO**

### **Objectivos:**

Os objectivos deste estudo foram avaliar os efeitos do hipertiroidismo clínico em homens com mais de 50 anos sobre a DMO, as massas magra e gorda corporais totais, os marcadores de remodelação óssea, a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA e o TBS. Oitenta e dois homens foram divididos e emparelhados por idade e estatura em grupo do hipertiroidismo (n=41) e grupo controlo (n=41). Os controlos foram retirados de uma amostra de indivíduos da consulta de Endocrinologia sem patologias nem medicação com repercussão no metabolismo ósseo. O estudo da composição corporal foi feito por DXA.

### **Resultados e Conclusões:**

Neste estudo controlado de homens com mais de 50 anos e com hipertiroidismo clínico encontramos uma diminuição significativa da massa magra e da DMO no rádio distal; um aumento significativo da fosfatase alcalina total, da osteocalcina e do CTX; um aumento significativo da prevalência de massa óssea reduzida (48,8%) e de osteoporose (29,3%); um aumento da prevalência de fracturas vertebrais assintomáticas (24,4%); Os doentes com doença de Graves tiveram uma massa magra total significativamente mais baixa do que os doentes com bócio tóxico, mas a DMO, o TBS e a prevalência de fracturas foram semelhantes nos 2 grupos.



### **3.3 HIPERTIROIDISMO CLÍNICO EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA**

Submetido para a revista “Joint Bone Spine”

#### **Trabecular Bone Score (TBS) and Vertebral Fracture Assessment (VFA) in Portuguese premenopausal women with hyperthyroidism**

##### **Introduction**

It is known that the excess of circulating thyroid hormones can lead to an increase of bone resorption, either by acting directly on osteoclasts or indirectly on osteoblasts (1). Also TSH seems to be a negative regulator of bone remodeling, inhibiting the formation and the survival of osteoclasts as well as the differentiation of osteoblasts (2, 3); however, this effect has not been totally clarified because experiments in mice with a loss-of-function of TSH receptor, the bone loss seems to be independent of TSH levels (4).

In a clinical point of view, overt hyperthyroidism has been recognized to be an important cause of secondary osteoporosis and a risk factor for hip fracture in women; osteoporotic fractures are associated with a risk of precocious mortality, namely in the elderly (5).

Moreover, several studies proposed that low TSH levels, *per se*, can predispose to osteoporosis and fragility fractures (6, 7, 8), but this subject is far from clarified; most of the studies are based on the effect of supraphysiological doses of thyroid hormone to suppress TSH secretion in the treatment of differentiated thyroid carcinoma or nontoxic goiter in postmenopausal women and still provide conflicting results (9). However, the clinical studies addressing the effects of hyperthyroidism on the skeleton in young and premenopausal women are still scarce.

A previous study by our group in hyperthyroid men aged less than 50 years, showed BMD decreases in all skeletal regions (non-significant just at the distal radius) and an increase in the prevalence of vertebral fractures detected by VFA (10).

Vertebral fractures are among the most common in osteoporosis. Their diagnosis is important because it predicts the occurrence of future fragility fractures all over the skeleton (11). Moreover, around 69% of patients with vertebral fractures are unaware of them, not only due to the absence of

symptoms but also because patients are not routinely or accurately imaged. They occur more frequently in patients known to have low bone mass more than osteoporosis diagnosis by dual x-ray absorptiometry (DXA) (12). Vertebral fracture assessment (VFA) by DXA is a spine imaging with DXA scanners and may represent a better alternative to conventional radiography in the diagnosis of vertebral fractures due to lower radiation dose and also to greater convenience for the patient as it can be done at the same time of DXA (13).

The trabecular bone score (TBS) is a relatively recent and indirect index of bone microarchitecture which can improve the prediction of fracture risk not only in osteoporosis but also in some metabolic bone diseases. It is determined from the grey-level texture metric variation analysis of the two-dimensional lumbar spine DXA images, quantifying local variations in pixels intensities. The experimental variogram method is used to estimate the bone microarchitecture.

An increased TBS value correlates with better bone microarchitecture, while a reduced one correlates with a fragile bone microarchitecture. It was shown that TBS is associated with the structure of bone tissue and it may detect differences between DXA scans that show identical BMD amounts. So, in addition to clinical risk factors and BMD, TBS can be even more sensitive than BMD in identifying secondary osteoporosis like in cases of hyperparathyroidism, adrenal adenomas with hypercortisolism and iatrogenic. However, in hyperthyroidism, clinical studies with TBS data are very scarce (14, 15).

The aims of our study were to evaluate the effects of overt hyperthyroidism in premenopausal women on: BMD, soft body tissue composition, prevalence of silent vertebral fractures detected by vertebral fracture assessment (VFA) and trabecular bone score (TBS). Its scientific relevance is due to the fact that clinical studies addressing these effects, namely data about fracture susceptibility and TBS are relatively scarce, especially in premenopausal women.

## **Materials and Methods**

Eighty premenopausal women were divided and matched in the hyperthyroidism group (n=40) and in the control group (n=40). From 50 initial patients with hyperthyroidism which were referred to the Endocrinology Department for diagnosis and treatment, only 40 were

recruited for the study. For each patient, an age (limits 6-11 months) and stature (limits 1-3 cm) matched control person was drawn from a random sample of the Endocrinology Clinic patients without diseases affecting bone metabolism. Exclusion criteria for both patients and controls were: hypo/hyperparathyroidism, hypogonadisms, diabetes mellitus, hypo/hypercortisolism, vitamin D deficiency, inflammatory bowel disease, malabsorption diseases, liver/renal diseases and medications affecting the skeleton including L-thyroxine.

Regarding the etiology of the hyperthyroidism, 33 cases were Graves' disease and 7 cases were toxic nodular goiter.

No patient had previously been treated empirically for osteoporosis or reduced bone mass or hyperthyroidism. We cannot be sure of the duration of hyperthyroidism before the beginning of anti-thyroid medication but possibly it ranged at least from 3 to 12 months.

Also, past history of fragility fractures and symptoms of vertebral fracture were excluded in both patients and controls. All patients and controls had a full clinical examination and BMI ( $\text{kg/m}^2$ ) was calculated.

In both groups, BMD ( $\text{g/cm}^2$ ) at the lumbar spine ( $\text{L}_1\text{-L}_4$ ), at the hip (femoral neck and total), at the distal radius (1/3 or 33%) and at the whole body and total body tissue composition including soft body lean and fat masses (Kg) were studied by DXA using the QDR Discovery W radiological densitometer (Hologic Inc.) of the Lisbon Clinic of Endocrinology Diabetes and Metabolism, Lda. (CEDML).

According to ISCD recommendations, in both groups BMD was qualified by the lowest Z-score obtained at the lumbar spine, at the hip and at the distal radius (33%) in osteoporosis, low and normal BMD (16).

TBS was obtained from the pixel grey-level texture metric analysis of the two-dimensional lumbar spine DXA images (14), with the *software* TBS iNsight™ 3.0.2.0 version, Medimaps Group, Mérignac, France.

The lateral images of thoracolumbar spine in DXA scan (VFA) were used to detect fractures and those were classified according to type (wedge, biconcave, crush) and severity (% of deformity) by Genant's Semiquantitative Method, by one endocrinologist. This method combines the qualitative visualization of the spine with the morphometric measurements of the vertebral body height in 6 points (17).

To confirm the fractures, all patients had thoracolumbar spine X-ray (on frontal and lateral projections) on the same day or within a few days, which was reviewed by one radiologist. In a few instances where there was disagreement, a second radiologist was consulted. Conventional radiographs were electronic images produced by digital X-ray equipment and were viewed using a high-resolution viewing workstation designed for medical image reading. Their final reports were established as the gold standard for proven vertebral fractures, and only the positive cases in both VFA and X-ray were considered.

Fasting blood samples were collected for measurement of serum chemistries and blood counts and hormones. Serum free T3, free T4 and TSH were assayed by an electrochemiluminescence immunoassay (Roche) and total calcium and phosphorus were assayed by enzymatic colorimetry (Roche).

All patients and controls gave their informed consent, according to the approved protocol by the ethic committee of the institution and based on Helsinki declaration.

**Statistical Methods:** the data were statistically analyzed using the Statgraphics Centurion XVI version 16.1.07.01. All the results are expressed as mean  $\pm$  SD. After testing for normal distribution, the Chi-square test was used to compare the differences in parametric data between the groups. The Fisher's exact test was used to compare the number of fractures in both groups. P value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## **Results**

The mean age, height and mean total body fat mass were similar between the groups. In the hyperthyroidism group, the serum concentrations of alkaline phosphatase and osteocalcin were significantly increased compared to controls (Table 1).

**Table 1. Means ( $\pm$ SD) of the anthropometric and biochemical data in the hyperthyroidism and in the control groups.**

<b>GROUPS</b> <b>Variables</b>	<b>CONTROL</b> n=40	<b>HYPERTHYROIDISM</b> n=40	<b>P</b>
<b>Age years</b>	<b>42.0</b> ( $\pm$ 6.7)	<b>42.2</b> ( $\pm$ 6.7)	NSD
<b>Weight kg</b>	<b>72.9</b> ( $\pm$ 12.5)	<b>67.6</b> ( $\pm$ 10.5)	0.039
<b>Height m</b>	<b>1.61</b> ( $\pm$ 0.05)	<b>1.61</b> ( $\pm$ 0.05)	NSD
<b>BMI kg/m<sup>2</sup></b>	<b>28.2</b> ( $\pm$ 4.3)	<b>26.0</b> ( $\pm$ 4.2)	0.027
<b>TSH <math>\mu</math>U/ml</b>	<b>1.83</b> ( $\pm$ 0.9)	<b>0.05</b> ( $\pm$ 0.1)	0.000
<b>Free T4 ng/dl</b>	<b>1.16</b> ( $\pm$ 0.2)	<b>1.70</b> ( $\pm$ 1.0)	0.005
<b>Free T3 pg/ml</b>	<b>3.28</b> ( $\pm$ 0.4)	<b>5.14</b> ( $\pm$ 2.9)	0.001
<b>Calcium mg/dl</b>	<b>9.23</b> ( $\pm$ 0.3)	<b>9.51</b> ( $\pm$ 0.4)	NSD
<b>Phosphorus mg/dl</b>	<b>3.50</b> ( $\pm$ 0.4)	<b>3.34</b> ( $\pm$ 0.5)	NSD
<b>Total Alkaline Phosphatase UI/l</b>	<b>56.66</b> ( $\pm$ 17.7)	<b>82.1</b> ( $\pm$ 32.9)	0.000
<b>Osteocalcin ng/ml</b>	<b>7.92</b> ( $\pm$ 6.4)	<b>17.86</b> ( $\pm$ 15.8)	0.008

NSD= non-significant difference

In the hyperthyroidism group, the mean lean mass was significantly reduced, while the BMD was also reduced in all the skeletal regions, reaching significance at total hip, femoral neck and whole body (Table 2).

**Table 2. Means ( $\pm$ SD) of the BMD at several skeletal sites, total body masses and TBS in the hyperthyroidism and control groups.**

<b>GROUPS</b>	<b>CONTROL</b> n=40	<b>HYPERTHYROIDISM</b> n=40	<b>P</b>
<b>BMD g/cm<sup>2</sup></b>			
<b>L1-L4</b>	<b>1.053</b> ( $\pm$ 0.12)	<b>1.003</b> ( $\pm$ 0.12)	NSD
<b>Femoral neck</b>	<b>0.883</b> ( $\pm$ 0.15)	<b>0.800</b> ( $\pm$ 0.09)	0.037
<b>Total hip</b>	<b>0.989</b> ( $\pm$ 0.11)	<b>0.908</b> ( $\pm$ 0.10)	0.0009
<b>Distal radius (33%)</b>	<b>0.699</b> ( $\pm$ 0.05)	<b>0.680</b> ( $\pm$ 0.06)	NSD
<b>Whole body</b>	<b>1.174</b> ( $\pm$ 0.08)	<b>1.108</b> ( $\pm$ 0.09)	0.0009
<b>TBS L1-L4</b>	<b>1,463</b> ( $\pm$ 0,08)	<b>1,406</b> ( $\pm$ 0.08)	0.005
<b>LEAN MASS kg</b>	<b>44.2</b> ( $\pm$ 5.6)	<b>40.5</b> ( $\pm$ 4.8)	0.002
<b>FAT MASS kg</b>	<b>27.3</b> ( $\pm$ 7.7)	<b>25.8</b> ( $\pm$ 6.8)	NSD

NSD= non-significant difference

In the same group, the prevalence of reduced BMD and osteoporosis was increased, but not significantly, while the prevalence of vertebral fractures was significantly increased; those where were detected in 8 cases by both VFA and X-ray (Table 3).

**Table 3. The BMD qualification and the number of vertebral fractures in the hyperthyroidism and control groups.**

<b>GROUPS</b>	<b>CONTROL</b> n=40	<b>HYPERTHYROIDISM</b> n=40	<b>P</b>
<b>BMD QUALIFICATION</b>			
<b>Normal n (%)</b>	28(70.0)	21 (52.5)	0.15
<b>Reduced n (%)</b>	12 (30.0)	17 (42.5)	
<b>Osteoporosis n (%)</b>	0 (0.0)	2 (5.0)	
<b>VERTEBRAL FRACTURES</b> n (%)	2 (5.0)	8 (20.0)	0.04



In terms of the grade of fractures, only mild and moderate degrees were detected, while regarding the type of fractures only wedge type was found in both groups. BMD qualification of the women with fractures, was: control group- reduced BMD; hyperthyroidism group- normal BMD in 2, reduced BMD in 4 and osteoporosis in 2. All the fractures except 1, were localized in the thoracic spine. Regarding TBS, it was significantly lower in the hyperthyroidism group, but the values were similar between the women with fractures and those without it (Table 2).

## **Discussion**

In adults, the excessive levels of thyroid hormones in blood originates bone loss.

Histomorphometric analyses reveal increased osteoclasts number and resorbing surfaces with loss of trabecular bone volume (18). Moreover, the deleterious effect is greater on cortical (with about 32% increase in cortical bone porosity) than in trabecular bone (about 2.7% reduction in trabecular bone volume) (19). While the normal bone remodeling cycle lasts about 7 months, in hyperthyroidism it can occur almost half that time (3-4 months) because the rate of bone turnover is accelerated, both bone resorption and formation are increased, so, the natural existing balance disappears leading to a bone resorption phase exceeding the bone formation phase; consequently there is an incomplete substitution with new bone cells and loss of mineralized bone. This progressively leads to a reduced BMD and osteoporosis development, reduced bone strength and consequently to a higher osteoporotic fracture risk (20).

Clinical studies addressing the bone consequences of hyperthyroidism (both overt and subclinical), namely BMD and fragility fractures, are relatively scarce mainly in young populations.

The importance of our study is due to the fact that it was done in a population of premenopausal women with overt hyperthyroidism naïve of treatment and we found a decreased BMD in all skeletal regions, with significance at total hip, femoral neck and whole body.

Several clinical studies addressing the negative effects of thyroid hormones on bone have described it in all the skeleton (both axial and appendicular),

however more pronounced in areas consisting mainly of cortical bone like the femoral neck and the distal radius (21, 22, 23).

A cross-sectional study of premenopausal women found significantly lower BMD at several skeletal regions in hyperthyroid women compared to controls, which did not appear to be associated to the duration of the disease (except for distal radius) (24).

Another cross-sectional study comparing euthyroid and hyperthyroid women, but aged over 40 years, showed a significantly higher risk of osteoporosis at the distal radius in hyperthyroidism (which represents cortical bone) and a stronger association between low TSH and low BMD also in distal radius by comparison to ultradistal radius (which represents trabecular bone) (25). This is the reason why some authors think it is important to routinely evaluate distal forearm BMD in hyperthyroidism (22, 25). We did not find associations between TSH and BMD in the hyperthyroidism group.

In our study, the reduced BMD at both lumbar spine and distal radius but not reaching statistical significance could be explained by the small number of patients. Moreover, a previous study by our group but in men aged less than 50 years, showed significant BMD decreases in all skeletal regions (non-significant at distal radius) (10).

Regarding the etiology of hyperthyroidism, our patients had mainly Graves's disease (33 cases) and nodular goiter (7 cases). Besides it is not totally clarified, these etiologies do not seem to influence the negative consequences on BMD, however it increases the prevalence of osteoporosis (25). In our study, there were no differences regarding BMD, but there was a tendency for a reduction (non-significant) in total lean mass in patients with Graves's disease compared to those with toxic goiter, probably because of the more prolonged and severe hyperthyroidism.

Some authors think that the severity of hyperthyroidism can influence the degree of bone loss increasing the risk of osteoporosis, just considering the degree of TSH suppression without the thyroid hormones levels. Svare et al found a significant reduction in BMD of hyperthyroid women with TSH  $<0,50$  mU/L, with the highest association seen for TSH  $<0,10$  mU/L (25).

The significant decreases observed in total body lean mass, in weight and in BMI in the hyperthyroidism group can be explained by the weight loss and gastrointestinal changes (increased gut motility and consequent malabsorption of proteins, minerals and vitamins) associated with

hyperthyroidism. On the other hand, the weight reduction which is associated with a low bone mass could also contribute for the BMD decrease in the hyperthyroidism group, but it is not securely the only explanation for such finding because we did not find significant differences in total body fat mass in both groups; however, there was a tendency for smaller values of total body fat mass in the hyperthyroidism group.

The Rotterdam study, done in a large sample of elderly Caucasian men and women, suggested that besides the effect of weight on bone density there is also a direct effect of thyroid function on bone tissue (26).

In hyperthyroidism, biochemical markers of bone and mineral metabolism can also be affected. Usually, bone formation and resorption markers are increased and correlate with the disease severity in women (27, 28). In our study, the serum concentrations of total alkaline phosphatase and osteocalcin were significantly increased, probably reflecting the increase in osteoblastic activity; however, we did not find significant differences in serum CTX, maybe because of the small number of patients. Also comparing patients with Graves's disease with those with toxic goiter, there were no differences regarding these biochemical markers.

In the hyperthyroidism group, we found 8 vertebral fractures, from mild to moderate degrees, and those patients had a BMD qualification of osteoporosis, reduced BMD and normal BMD. So, the decreases in both bone and total lean masses were very important factors leading to the increase in fracture risk observed in this population, but probably other factors could also be implicated.

Despite the absence in literature of data about osteoporotic fractures risk in a specifically young female population, some studies like a population-based study of around 11.000 patients with diffuse and nodular toxic goiter with a mean age of 60 years old of both sexes, showed that fracture risk was only significantly increased at the time of diagnosis decreasing to normal after it (29).

Bauer in a prospective study of old women followed for a mean of 3.7 years found that those with TSH  $\leq 0,1$  mU/L were at increased risk for hip and vertebral fracture (30).

Several studies done in patients with iatrogenic hyperthyroidism showed that fracture risk was higher in older men and mainly in women with a very suppressed TSH (31, 32, 33). However, it is not totally clear that iatrogenic

hyperthyroidism does affect bone in a totally similar way as hyperthyroidism due to toxic goiter or autoimmune diseases.

In our study, past history of traumatic and pathological fracture in the hyperthyroidism group was absolutely excluded. Also, none of them had symptoms related to bone namely at vertebral spine. Moreover, a reliable differentiation by imagiology can often be achieved because a vertebral body weakened by osteoporosis or metastasis collapses differently than a normal vertebral body and such radiological semiotics are usually clear cut.

The normal range for TBS in European women is considered: higher or equal to 1.310- high TBS, low fracture risk; between 1.230 and 1.310- medium TBS, medium fracture risk; less or equal to 1.230- low TBS, high fracture risk (34, 35).

Clinical studies of TBS in premenopausal women are scarce and in hyperthyroid premenopausal women are even scarcer.

Ock S.Y. et al found in Graves's disease male and female patients a significant increase of TBS values from 1.377 to 1.390 after anti-thyroid therapy, however it was a non-controlled study and those scores are considered within normal range (35, 36).

In our study, the means of TBS in both groups were in the considered normal range, however the mean TBS scores in hyperthyroidism patients were significantly lower than in controls (1.268-1.621, mean  $1.406 \pm 0.08$  vs 1.277-1.621, mean  $1.463 \pm 0.08$  respectively;  $p= 0.005$ ). Comparing the patients with fractures with the non-fractured ones in both groups, there were no differences in TBS. A possible explanation is that in this endocrine disease the cortical bone is usually more and precociously affected than the trabecular one, which is the bone evaluated in TBS. Another explanation could be that the time with non-treated hyperthyroidism was not long enough to develop bone microarchitecture changes measured by TBS.

The main limitation of our study was the small number of patients.

The strength of our study was the fact of being done in a population of premenopausal women not previously treated for hyperthyroidism, osteoporosis or low bone mass and already had lean mass and BMD reductions as well as vertebral fractures. Moreover, to our knowledge, this is the first study of TBS data in hyperthyroid premenopausal women.

However, future studies with bigger female populations and also evaluating the effects of anti-thyroid treatment will be important to better understand the bone disease of hyperthyroidism.

## **Conclusions**

In this controlled study of premenopausal women with overt hyperthyroidism, we found significant decreases in BMD (mainly cortical bone BMD), and in total lean body mass as well as an increase in the prevalence of silent vertebral fractures. Also, there was a trend for an increased prevalence of reduced BMD and osteoporosis. Bone microarchitecture evaluated by TBS seems also to be affected in hyperthyroidism.

The results of this study using VFA technology (confirmed by X-ray) suggest that BMD and TBS changes in premenopausal women with non-treated hyperthyroidism may be an important factor for the development of osteoporosis and fragility vertebral fractures. So, we suggest that women with this endocrine disease should monitor BMD, TBS and VFA.

## References

- 1 Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, Nicholson GC. 1994 Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 134: 169-176.
- 2 Abe E, Marians RC, Yu W et al. 2003 TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 115 (2): 151-162.
- 3 Sun L, Zhu LL, Lu P, et al. 2013 Genetic confirmation for a central role for TNF $\alpha$  in the direct action of thyroid stimulating hormone on the skeleton. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 9891-9896.
- 4 Bassett JH, O'Shea PJ, Sriskantharajah S, et al. 2007 Thyroid hormone excess rather than thyrotropin deficiency induces osteoporosis in hyperthyroidism. *Mol Endocrinol* 21: 1095-1107.
- 5 Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. 1995 Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332: 767-773.
- 6 Mudde AH, Reijnders FJL, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. 1992 Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol* 37: 35-39.
- 7 Földes J, Tarján G, Szathmari M. 1993 Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: Is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 39: 521-527.
- 8 Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I. 2010 Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone* 46 (3): 747-751.
- 9 Baran D. Thyroid Hormone and the Skeleton. In *Osteoporosis*, edn 4, ch 51, pp 1239-1247. Eds Marcus R & Feldman D. Oxford: Elsevier, 2013.
- 10 Barbosa AP, Mascarenhas MR, Silva CF, et al. 2015 Prevalence of silent vertebral fractures detected by vertebral fracture assessment in young Portuguese men with hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 172: 189-194.
- 11 Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. 1999 Prevalent Vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 14 (5): 821-828.

- 12 Jager P, Jonkman S, Koolhaas W, et al. 2011 Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. *Osteoporosis Int* 22 (4): 1059-1068.
- 13 Rea JA, Chen MB, Li J, et al. 2000 Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res* 15: 564–574.
- 14 Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. 2012 Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporosis Int* 23(5): 1489–1501.
- 15 Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. 2014 Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* 29(3): 518–530.
- 16 Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. 2013 Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 16(4): 455-467
- 17 Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. 1993 Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8: 1137–1148.
- 18 Mosekilde L, Melsen F. 1978 A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Acta Med Scand* 204(1-2): 97-102.
- 19 Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. 1990 Effects of thyroid hormone on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 19: 35-63.
- 20 Murphy E, Gluer CC, Reid DM, et al. 2010 Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 95(7): 3173-3181.
- 21 Van den ven AC, Erdtsieck RJ. 2008 Changes of bone mineral density, quantitative ultrasound parameters and markers of bone turnover during treatment of hyperthyroidism. *The Netherlands J Medicine* 66(10): 428-432
- 22 Greenspan SL, Greenspan FS. 1999 The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Annals of Internal Medicine* 30(9): 750-758.

- 23 Langdahl BL, Loft AG, Eriksen EF. 1996 Bone mass, bone turnover, calcium homeostasis, and body composition in surgically and radioiodine-treated former hyperthyroid patients. *Thyroid* 6: 169-175.
- 24 Boonya-Ussadorn T, Punkaew B, Sriassawaamorn N. 2010 A comparative study of bone mineral density between premenopausal women with hyperthyroidism and healthy premenopausal women. *J Med Associat Thailand* 93(suppl 6): S1–S5.
- 25 Svare A, Nilsen TI, Bjøro T, et al. 2009 Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *Eur J Endocrinol* 161: 779-786.
- 26 van der Deure WM, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. 2008 Effects of serum TSH and FT4 levels and the TSHR- Asp727Glu polymorphism on bone: the Rotterdam Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 68: 175-181.
- 27 Garnerio P, Vassy V, Bertholin A, et al. 1994 Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 955–959.
- 28 Guo CY, Weetman AP, Eastell R. 1997 Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46: 301–307.
- 29 Vestergaard P, Mosekilde L. 2002 Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid* 12: 411-419.
- 30 Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. 2001 Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 134: 561-568.
- 31 Lee JS, Buzková P, Fink HA, et al. 2010 Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 170: 1876-1883.
- 32 Heijckmann AC, Huijberts MSP, Geusens P, et al. 2005 Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 153: 23–29.
- 33 Turner MR, Camacho X, Fischer HD, et al. 2011 Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *British Med J* 342: 1-9. *J Bone Miner Res*



34 McClosky EV, Odén A, Harvey NC et al. 2016 A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and its Relationship to FRAX. 31(5): 940-948.

35 Medimaps Group. 2016 TBS Reference Curves.

36 Ock SY, Chung Y, Choi YJ. 2016 Changes in bone mineral density and trabecular bone score in Graves' disease patients after anti-thyroid therapy. Osteoporosis and Sarcopenia 2: 175-179.

## **RESUMO**

### **Objectivos:**

Os objectivos deste estudo foram avaliar os efeitos do hipertiroidismo clínico em mulheres antes da menopausa sobre a DMO, as massas magra e gorda totais corporais, os marcadores de remodelação óssea, a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA e o TBS. Oitenta mulheres foram divididas e emparelhadas por idade e estatura em grupo do hipertiroidismo (n=40) e grupo controlo (n=40). Os controlos foram retirados de uma amostra de indivíduos da consulta de Endocrinologia sem patologias nem medicação com repercussão no metabolismo ósseo. O estudo da composição corporal foi feito por DXA.

### **Resultados e Conclusões:**

Neste estudo controlado de mulheres antes da menopausa com hipertiroidismo, encontramos uma diminuição significativa da massa magra, da DMO no colo do fémur e no total do fémur e ainda no corpo inteiro; aumento significativo da fosfatase alcalina total e da osteocalcina; aumento significativo da prevalência de fracturas vertebrais assintomáticas (20%); diminuição significativa do TBS mas dentro do limiar de microarquitetura óssea normal; a prevalência de DMO reduzida foi 42,5% e de osteoporose foi 5%.

No grupo das mulheres antes da menopausa com hipertiroidismo clínico e com fracturas vertebrais silenciosas, a média da DMO da coluna lombar era  $0,902 \pm 0,1 \text{ cm/m}^2$  vs  $1,025 \pm 0,1 \text{ cm/m}^2$  para o grupo das mulheres antes da menopausa com hipertiroidismo clínico que não fracturaram ( $P= 0,0124$ ), portanto, muito provavelmente este valor será o valor limite de DMO para o qual existe maior risco de fractura vertebral e portanto o valor a partir do qual poderão ocorrer fracturas vertebrais.

### **3.4 HIPERTIROIDISMO CLÍNICO EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

#### **Objectivos**

Os objectivos deste trabalho foram avaliar os efeitos do hipertiroidismo clínico em mulheres na pós-menopausa, sobre a DMO, a composição corporal nomeadamente as massas gorda e magra corporais totais, a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA e a microarquitECTURA óssea avaliada por TBS.

#### **Material e Métodos**

Setenta mulheres na pós-menopausa foram divididas em grupos do hipertiroidismo (n=35) e controlo (n=35). Cada doente foi emparelhada por idade (limites 6-11 meses) e por estatura (limites 1-3 cm) com um indivíduo retirado de uma amostra de indivíduos da consulta de Endocrinologia sem patologias nem medicações com repercussão no metabolismo ósseo.

Relativamente à etiologia do hipertiroidismo, 19 casos eram bócio multinodular tóxico, 7 casos eram nódulo tóxico e 9 casos eram doença de Graves. Apesar de não ser possível datar com precisão o início da doença, o tempo de hipertiroidismo não tratado variou entre 3 e 12 meses.

Nenhuma doente tinha sido previamente tratada para osteoporose ou massa óssea reduzida. Também a história prévia de fracturas de fragilidade e de sintomas de fractura vertebral foram excluídos quer nas doentes quer nos controlos. Todas as doentes e controlos fizeram uma avaliação clínica completa e calculou-se o IMC (kg/m<sup>2</sup>). Em ambos os grupos, a DMO (g/cm<sup>2</sup>) na coluna lombar (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), no fémur (colo e total), no rádio distal (1/3 ou 33%) e no corpo inteiro, assim como a composição corporal incluindo as massas gorda e magra totais corporais (Kg) foram estudados por DXA utilizando o densitómetro QDR Discovery W (Hologic Inc.) da Clínica de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda. (CEDML).

De acordo com as recomendações da ISCD, a DMO foi qualificada pelo T-score mais baixo obtido na coluna lombar, no fémur e no rádio distal (1/3 ou 33%) em osteoporose, massa óssea reduzida e massa óssea normal. (Schousboe JT 2013)

O TBS obteve-se pelo cálculo da análise das variações cinza de exames DXA da coluna lombar, com recurso ao método de variograma, e utilizando o *software* TBS iNsight™ 3.0.2.0 version, Medimaps Group, Mérignac, France. (Bousson V 2012)

O TBS foi qualificado em: superior ou igual a 1,310- TBS correspondendo a microarquitetura óssea normal e de risco fracturário baixo; entre 1,230 e 1,310- TBS correspondendo a microarquitetura óssea parcialmente degradada e de risco fracturário médio; inferior ou igual a 1,230- TBS correspondendo a microarquitetura óssea degradada e de risco fracturário elevado. (McClosky 2016. Medimaps Group 2016. Silva BC 2014)

Relativamente ao TBS, os casos analisados foram 35 no grupo do hipertiroidismo e 33 no grupo controlo devido a perda de 2 casos por problema informático.

A técnica VFA foi usada para detectar fracturas vertebrais, que por sua vez foram classificadas pelo Método Semiquantitativo de Genant em tipo (cunha, biconcava e esmagamento) e gravidade (% de deformidade). (Genant HK 1993)

Para confirmar a presença de fracturas vertebrais, todas as mulheres efectuaram uma radiografia da coluna vertebral (em projecções frontal e lateral) no mesmo dia ou nos 7 dias seguintes; as radiografias convencionais foram imagens electrónicas produzidas por equipamento digital de raios X e foram visualizadas utilizando uma estação de elevada resolução para imagiologia médica. Essas imagens foram avaliadas por um imagiologista e nos casos em que havia desacordo, um segundo imagiologista foi consultado, tendo apenas os casos positivos sido considerados nos resultados.

Colheitas de sangue em jejum foram efectuadas para avaliação de hemograma e parâmetros bioquímicos, função tiroideia, metabolismo fosfocálcico e estudo hormonal básico. Efectuou-se ainda doseamentos séricos de fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e CTX.

- Todas as doentes deram o seu consentimento informado, de acordo com o protocolo aprovado pelo comité de ética da instituição e baseado na declaração de Helsínquia.

- **Métodos Estatísticos:** foi usado o programa *Statgraphics Centurion XVI* versão 16.1.07.01. As variáveis estudadas são apresentadas descritivamente pela média  $\pm$  desvio padrão. As correlações entre variáveis foram realizadas por testes de correlação de Pearson e testes de regressão múltipla. As significâncias das diferenças entre médias foram obtidas com recurso às análises de variância a *um factor* e *Multifactoria* Anova. A comparação de

proporções foi efectuada com o Teste do Chi-Quadrado. O Teste Exacto de Fisher foi usado para comparar as diferenças entre proporções quando o número de eventos era demasiado pequeno. O P inferior a 0,05 foi considerado como limite de significância estatística.

## Resultados

As médias de idade, peso, estatura, IMC e tempo de menopausa foram semelhantes nos 2 grupos (Quadro 1).

**Quadro 1-** Médias ( $\pm$ DP) dos dados clínicos, antropométricos e bioquímicos nos grupos do hipertiroidismo e controlo.

<b>Variáveis</b>	<b>GRUPOS</b>	<b>CONTROLO</b> n=35	<b>HIPERTIROIDISMO</b> n=35	<b>P</b>
<b>Idade anos</b>		<b>73,9</b> ( $\pm$ 5,4)	<b>73,9</b> ( $\pm$ 5,4)	DNS
<b>Tempo de menopausa anos</b>		<b>21,5</b> ( $\pm$ 11,2)	<b>18,6</b> ( $\pm$ 12,3)	DNS
<b>Peso kg</b>		<b>63,7</b> ( $\pm$ 11,4)	<b>62,1</b> ( $\pm$ 8,8)	DNS
<b>Estatura m</b>		<b>1,50</b> ( $\pm$ 0,06)	<b>1,53</b> ( $\pm$ 0,06)	DNS
<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>		<b>27,9</b> ( $\pm$ 4,4)	<b>26,3</b> ( $\pm$ 3,8)	DNS
<b>TSH <math>\mu</math>U/ml</b>		<b>2,26</b> ( $\pm$ 1,7)	<b>0,05</b> ( $\pm$ 0,07)	0,000
<b>T4 livre ng/dl</b>		<b>1,46</b> ( $\pm$ 1,2)	<b>2,3</b> ( $\pm$ 1,2)	0,016
<b>T3 livre pg/ml</b>		<b>3,04</b> ( $\pm$ 0,9)	<b>5,5</b> ( $\pm$ 2,3)	0,000
<b>Cálcio mg/dl</b>		<b>9,36</b> ( $\pm$ 0,5)	<b>9,6</b> ( $\pm$ 0,6)	DNS
<b>Fósforo mg/dl</b>		<b>3,54</b> ( $\pm$ 0,6)	<b>3,6</b> ( $\pm$ 0,7)	DNS
<b>Fosfatase alcalina total UI/l</b>		<b>73,0</b> ( $\pm$ 26,2)	<b>111,94</b> ( $\pm$ 70,6)	0,035
<b>PTHi pg/ml</b>		<b>52,38</b> ( $\pm$ 38,4)	<b>70,03</b> ( $\pm$ 18,5)	DNS
<b>Osteocalcina ng/ml</b>		<b>8,8</b> ( $\pm$ 5,0)	<b>10,47</b> ( $\pm$ 8,2)	DNS
<b>Fosfatase alcalina óssea mcg/l</b>		<b>18,78</b> ( $\pm$ 8,9)	<b>20,86</b> ( $\pm$ 13,7)	DNS
<b>CTX ng/ml</b>		<b>0,36</b> ( $\pm$ 0,2)	<b>0,58</b> ( $\pm$ 0,4)	DNS

DNS= diferença não significativa

No grupo do hipertireoidismo, as médias da DMO nos vários locais do esqueleto estavam significativamente reduzidas, enquanto as médias das massas magra e gorda corporais totais foram semelhantes nos 2 grupos (Quadros 1 e 2).

**Quadro 2-** Médias ( $\pm$ DP) da DMO, das massas corporais totais e do TBS nos grupos do hipertireoidismo e controlo.

<b>GRUPOS</b>	<b>CONTROLO</b> n=35	<b>HIPERTIROIDISMO</b> n=35	<b>P</b>
<b>DMO g/cm<sup>2</sup></b>			
<b>L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub></b>	<b>0,94</b> ( $\pm$ 0,13)	<b>0,77</b> ( $\pm$ 0,12)	0,000
<b>Colo do fémur</b>	<b>0,70</b> ( $\pm$ 0,10)	<b>0,60</b> ( $\pm$ 0,10)	0,01
<b>Total do fémur</b>	<b>0,840</b> ( $\pm$ 0,10)	<b>0,742</b> ( $\pm$ 0,10)	0,00
<b>Rádio distal (33%)</b>	<b>0,60</b> ( $\pm$ 0,07)	<b>0,50</b> ( $\pm$ 0,09)	0,000
<b>Corpo inteiro</b>	<b>1,000</b> ( $\pm$ 0,10)	<b>0,90</b> ( $\pm$ 0,10)	0,000
<b>TBS L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub></b>	<b>1,284</b> ( $\pm$ 0,12)	<b>1,248</b> ( $\pm$ 0,09)	DNS
<b>MASSA MAGRA kg</b>	<b>37,9</b> ( $\pm$ 5,2)	<b>37,6</b> ( $\pm$ 4,1)	DNS
<b>MASSA GORDA kg</b>	<b>25,4</b> ( $\pm$ 7,5)	<b>23,8</b> ( $\pm$ 6,2)	DNS

DNS= diferença não significativa

Também no grupo do hipertireoidismo, a prevalência de massa óssea reduzida e de osteoporose foi significativamente superior ao grupo controlo; a prevalência de fracturas estava significativamente aumentada, tendo sido diagnosticadas simultaneamente pelo VFA e pela radiografia convencional em 15 doentes, com graus ligeiro a grave e incluindo os 3 tipos (esmagamento, bicôncava e cunha) (Quadro 3).

**Quadro 3-** Qualificação da DMO e número de fracturas vertebrais nos grupos do hipertiroidismo e controlo.

GRUPOS	CONTROLO n=35	HIPERTIROIDISMO n=35	P
<b>QUALIFICAÇÃO DMO</b>			
Normal n (%)	12 (34,3)	4 (11,4)	0,001
Reduzida n (%)	10 (28,6)	15 (42,9)	
Osteoporose n (%)	13 (37,1)	16 (45,7)	
<b>FRACTURAS VERTEBRAIS</b> n (%)	5 (14,3)	15 (42,9)	0,013

A qualificação da DMO das 15 mulheres com fracturas foi: DMO normal em 1, DMO reduzida em 5 e osteoporose em 9. Duas fracturas localizavam-se na coluna lombar e as restantes na coluna torácica. Relativamente ao TBS não encontramos diferenças significativas entre os grupos (Quadro 3).

No *grupo do hipertiroidismo*, as médias da idade, do tempo de menopausa, da DMO, da TSH e do TBS foram semelhantes nas mulheres com e sem fracturas vertebrais silenciosas. No *grupo das mulheres com hipertiroidismo e com fracturas vertebrais silenciosas*, a média da idade foi  $71,8 \pm 11,3$  anos e a média da TSH foi  $0,089 \pm 0,01$   $\mu$ U/ml.

Quando se efectuou a qualificação do TBS em subgrupos de microarquitECTURA óssea normal, parcialmente degradada e degradada e se avaliou a prevalência de fracturas em cada um dos 3 subgrupos, não se encontraram diferenças significativas, apesar de existirem mais casos de microarquitECTURA óssea parcialmente degradada e de fracturas no grupo do hipertiroidismo. (Quadros 4 e 5).

**Quadro 4** – Qualificação do TBS em 3 subgrupos e número de indivíduos dos grupos controlo e hipertiroidismo em cada subgrupo

GRUPOS	CONTROLO n=33	HIPERTIROIDISMO n=35	P
<b>Classificação da microarquitettura óssea por TBS</b>			
Normal n (%)	19 (57,6)	14 (40)	0,21
Parcialmente degradada n (%)	6 (18,2)	13 (37,1)	
Degradada n (%)	8 (24,2)	8 (22,9)	

Quando se comparou a DMO entre os 3 subgrupos de TBS, encontrámos diferenças significativas entre os subgrupos normal e microarquitettura óssea parcialmente degradada e entre os subgrupos normal e microarquitettura óssea degradada para a coluna lombar ( $P= 0,0069$ ), para o colo do fémur ( $P= 0,0342$ ), para o total do fémur ( $P= 0,0227$ ), para o corpo inteiro ( $P= 0,0045$ ) e para o rádio distal ( $P= 0,0005$ ).

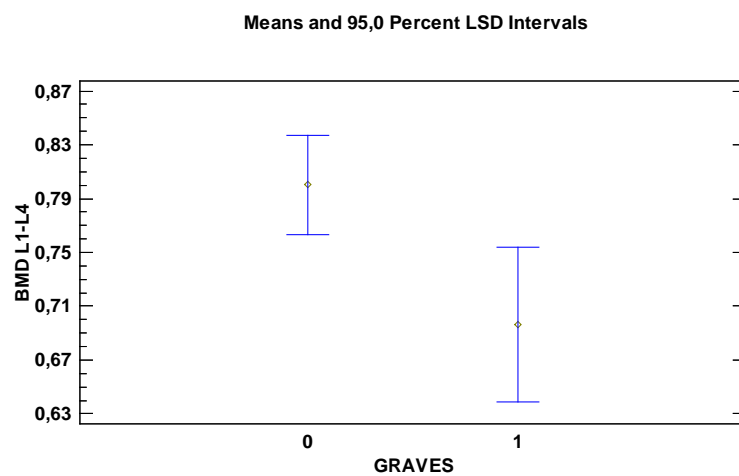
**Quadro 5** – Prevalência de fracturas em cada subgrupo de qualificação do TBS nos grupos controlo e hipertiroidismo

GRUPOS	CONTROLO n=33	HIPERTIROIDISMO n=35	P
<b>Classificação da microarquitettura óssea por TBS</b>			
Normal n (%)	3 (9,1)	6 (17,1)	0,83
Parcialmente degradada n (%)	1 (3,0)	5 (14,3)	
Degradada n (%)	1 (3,0)	4 (11,4)	

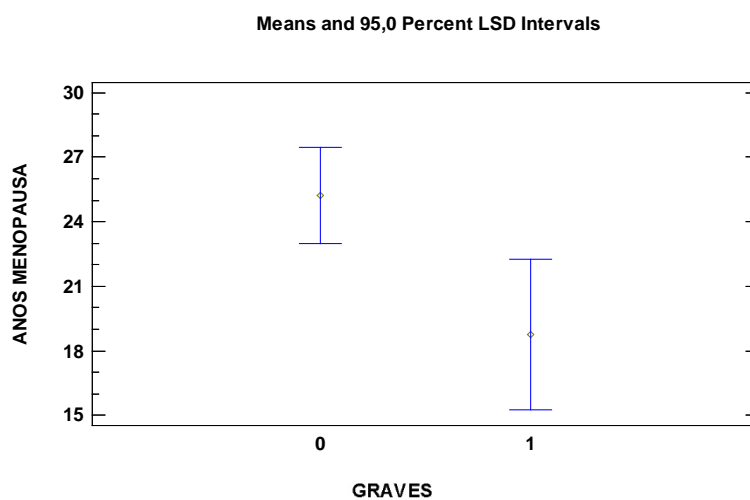
Dentro do grupo das mulheres com hipertiroidismo, quando comparámos os subgrupos hipertiroidismo por doença de Graves ( $n=9$ ) e hipertiroidismo por bocio tóxico ( $n=26$ ) verificámos que nas doentes com doença de Graves havia uma redução significativa da DMO na coluna lombar (doença de Graves  $0,696 \pm 0,04$  vs bocio tóxico  $0,800 \pm 0,12$  g/cm<sup>2</sup>,  $P= 0,0362$ ) (Figura 1) e um menor tempo na pós-menopausa (doença de Graves  $18,8 \pm 5,4$  vs bocio tóxico  $25,2 \pm 7,9$  anos,  $P= 0,032$ ) (Figura 2). A idade, os dados antropométricos, as massas corporais e o TBS foram semelhantes entre esses subgrupos.



**Figura 1.**



**Figura 2.**



## Discussão

Neste estudo, encontrou-se uma redução significativa da DMO em todos os locais do esqueleto estudados no grupo do hipertireoidismo relativamente aos controlos.

A perda de massa óssea e a probabilidade de aparecimento de osteoporose parece ser influenciado pela gravidade do hipertireoidismo, nomeadamente pelo grau de supressão da TSH mais do que pelos valores absolutos de T3 e de T4 livres. Um estudo transversal populacional de Svare e col. que comparou mulheres em eutiroidismo com mulheres em hipertireoidismo com mais de 40 anos de idade mostrou que  $TSH < 0,50$  mU/l (referência normal: 0,50–1,49 mU/l) se associava a reduções significativas de DMO no rádio distal (osso cortical) e ultradistal (osso trabecular) sendo a maior redução observada para  $TSH < 0,10$  mU/l; contudo, para  $TSH > 0,50$  mU/l não havia alteração significativa da DMO relativamente às eutiroidesias. (Svare A 2009) No entanto este estudo foi um estudo populacional não controlado.

Os dados de um outro estudo norte-americano (NHANES) sobre a DMO em mulheres na pós-menopausa revelou um odds ratio de 3,4 para a relação entre osteoporose com  $TSH < 1,8$  mU/l comparado com um odds ratio de 2,2 para  $TSH \geq 1,8$ –4,5 mU/l; além disso, verificou que ao aumento de TSH dentro dos valores de referência ( $TSH$  0,39–4,6 mU/l) correspondia um aumento significativo da DMO. (Morris MS 2007)

Neste estudo também se verificou uma redução significativa da DMO na coluna lombar em doentes com doença de Graves relativamente aos doentes com bócio tóxico; a explicação para esses resultados poderá ser a maior duração e gravidade do hipertireoidismo associado também à autoimunidade na doença de Graves. Nestas doentes o tempo de menopausa foi inferior ao tempo de menopausa das doentes com bócio, o que corrobora a explicação prévia e também aponta para uma menor influência da menopausa na redução da DMO das doentes com doença de Graves.

Apesar de não existirem muitos estudos sobre as repercussões ósseas das várias etiologias do hipertireoidismo clínico endógeno, não parece existir influência das mesmas sobre a DMO, verificando-se apenas um aumento da prevalência de osteoporose em mulheres. (Svare A 2009)

Relativamente aos marcadores de remodelação óssea, neste estudo encontrou-se uma elevação significativa na média de fosfatase alcalina total relativamente ao grupo controlo. A maior parte dos estudos são efectuados

em mulheres após a menopausa, e apesar de terem resultados contraditórios, apontam para elevações desses marcadores durante o hipertiroidismo, correlacionando-se com a gravidade do mesmo. (Ross DS 1991. Loviselli A 1997. Mikosch P 2003. Harvey RD 1991)

Relativamente às médias de TBS, não se encontraram diferenças significativas entre os grupos do hipertiroidismo e controlo, no entanto as médias de ambos os grupos estavam no limiar de TBS entre 1,230 e 1,310 correspondendo a microarquitECTURA óssea parcialmente degradada e de risco fracturário médio.

Também, quando se comparou doentes com e sem fracturas em ambos os grupos, não se encontraram diferenças significativas nos valores de TBS. Também não encontramos diferenças nos valores de TBS entre os doentes com doença de Graves e os doentes com bócio tóxico.

O facto de não termos verificado diferenças significativas no TBS entre doentes e controlos poder-se-ia dever a que o hipertiroidismo afecta predominantemente o osso cortical sendo o osso avaliado no TBS predominantemente osso trabecular. Além disso, o tempo com hipertiroidismo não tratado pode ter sido insuficiente para se desenvolverem alterações da microarquitECTURA óssea avaliadas pelo TBS. Contudo, quando efectuámos a classificação do TBS e analisámos a prevalência de fracturas nesses 3 grupos, encontramos mais casos de microarquitECTURA óssea parcialmente degradada e mais fracturas no grupo do hipertiroidismo.

Um estudo de Ock e col. efectuado em homens e mulheres com doença de Graves, encontrou um aumento significativo dos valores de TBS de 1,377 para 1,390 após tratamento com anti-tiroideus, contudo não se tratou de um estudo controlado e os valores de TBS estavam no limiar correspondendo a microarquitECTURA óssea normal e risco fracturário baixo. (Medimaps Group 2016. Ock SY 2016)

Neste estudo, o grupo do hipertiroidismo apresentava 42,9% de fracturas vertebrais silenciosas, tendo essa prevalência sido significativa relativamente ao grupo controlo. No grupo das mulheres com hipertiroidismo e com fracturas vertebrais silenciosas a média da idade foi  $71,8 \pm 11,3$  anos e a média da TSH foi  $0,089 \pm 0,01$   $\mu$ U/ml. Contudo, as médias da idade, do tempo de menopausa, da DMO, da TSH e do TBS foram semelhantes nas mulheres com hipertiroidismo com e sem fracturas vertebrais silenciosas.

As fracturas vertebrais são um factor de risco *major* para subsequentes fracturas não só vertebrais como no restante esqueleto.

Já em 1995, estudos clássicos de Cummings mostraram que em mulheres de raça branca na pós-menopausa o hipertiroidismo era uma causa importante de osteoporose secundária e um factor de risco para fractura da anca. Além disso, as fracturas da anca associam-se a um risco de mortalidade precoce, nomeadamente em idosos. (Cummings SR 1995)

O estudo transversal populacional de Svare e col. estimou um risco 31% mais elevado de fracturas localizadas ao antebraço, à anca e às vértebras em doentes com TSH < 0.10 mU/l por comparação com TSH de 1,0–1,49 mU/l. (Svare A 2009). Portanto, tendo em conta os estudos publicados por outros autores, o número de fracturas encontrado neste grupo de mulheres após a menopausa pode considerar-se elevado tendo em conta a idade e o grau de supressão da TSH.

No grupo do hipertiroidismo, a história prévia de traumatismos e de fracturas patológicas foi absolutamente excluída. Além disso, a radiografia convencional que foi usada para confirmar as fracturas vertebrais detectadas no VFA consegue distinguir com facilidade um corpo vertebral colapsado por osteoporose ou por outra causa, ajudando assim a um diagnóstico mais exacto.

Um estudo mais antigo de Meunier e col. efectuado em 187 mulheres com hipertiroidismo, 80% das quais com mais de 50 anos de idade, apenas 8% tinham sintomas nomeadamente dor óssea intensa ou sintomas compatíveis com fractura osteoporótica e as radiografias mostravam suspeita de osteoporose, hipertransparência da coluna vertebral e fracturas vertebrais compressivas. (Meunier 1972)

A relevância deste estudo está no facto de ser efectuado numa população de mulheres na pós-menopausa sem qualquer intervenção terapêutica sobre o metabolismo ósseo nem sobre o hipertiroidismo e se terem detectado reduções significativas da DMO em comparação com o grupo controlo em todos os locais do esqueleto estudados, assim como um aumento da prevalência de osteoporose e de fracturas vertebrais silenciosas. No entanto, estudos futuros com populações femininas de maior dimensão e com grupos de diferentes faixas etárias, serão importantes para melhor compreender a doença óssea do hipertiroidismo clínico.

## **Conclusões**

Neste estudo controlado de mulheres após a menopausa com hipertireoidismo clínico, encontramos reduções significativas da DMO em todos os locais do esqueleto assim como aumento da prevalência de osteoporose e de massa óssea reduzida relativamente ao grupo controlo; não encontramos alterações significativas da microarquitECTURA óssea avaliada pelo TBS, contudo o grupo do hipertireoidismo tinha tendência a maior degradação da microarquitECTURA óssea avaliada por TBS; contudo, a DMO em todos os locais do esqueleto avaliados estava significativamente mais baixa nos subgrupos de TBS correspondentes a microarquitECTURA óssea parcialmente degradada e degradada vs o subgrupo normal. A prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA e confirmadas por radiografia convencional estava aumentada significativamente no grupo do hipertireoidismo. As doentes com doença de Graves tinham menor DMO na coluna lombar que as doentes com bócio tóxico. Assim, será importante nas mulheres após a menopausa com hipertireoidismo clínico monitorizar a DMO e pesquisar a presença de fracturas vertebrais.

## Referências

- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 455-67.
- Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int* 2012; 23(5):1489–501.
- McClosky EV, Odén A, Harvey NC et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31(5): 940-8.
- Medimaps Group. 2016 TBS Reference Curves.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* 2014; 29(3): 518–30.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137–48.
- A Svare, T.I.L. Nilsen, T. Bjøro et al. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT2 study. *European Journal of Endocrinology* 2009; 161(5): 779–86.
- Morris MS. The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women. *Bone* 2007; 40(4): 1128–34.
- Ross DS, Ardisson LJ, Nussbaum SR, Meskell MJ. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:507.
- Loviselli A, Mastinu R, Rizzolo E, et al. Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hyperthyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid* 1997; 7: 561.
- Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R, et al. Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment. *Thyroid* 2003; 13: 347.
- Harvey RD, McHardy KC, Reid IW et al. Measurement of bone collagen degradation in hyperthyroidism and during thyroxine replacement therapy using pyridinium cross-links as specific urinary markers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1189.
- Ock SY, Chung Y, Choi YJ. Changes in bone mineral density and trabecular bone score in Graves’ disease patients after anti-thyroid therapy. *Osteoporosis and Sarcopenia* 2016; 2:175-9.

- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995; 332: 767-73.
- Meunier PJ, S-Bianchi GG, Edouard CM et al. Bony manifestations of thyrotoxicosis. Orthop Clin North Am 1972; 3:745.





### **3.5 HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO IATROGÉNICO EM HOMENS**

#### **Objectivos**

Os objectivos deste trabalho foram avaliar os efeitos do hipertiroidismo subclínico iatrogénico em homens, sobre a DMO, a composição corporal nomeadamente as massas gorda e magra corporais totais, a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA e a qualidade do osso por TBS.

#### **Material e Métodos**

Vinte e seis homens foram divididos em grupos do hipertiroidismo (n=13) e controlo (n=13). Cada doente foi emparelhado por idade (limites 6-11 meses) e por estatura (limites 1-3 cm) com um indivíduo retirado de uma amostra de indivíduos de uma consulta de Endocrinologia sem patologias nem medicações com repercussão no metabolismo ósseo. Relativamente à etiologia do hipertiroidismo subclínico, 7 casos estavam medicados com levotiroxina por carcinoma diferenciado da tiroide (4 casos) e bócio nodular (3 casos), entre 5 meses e 7 anos, (média 4 anos) e 6 casos estavam medicados com amiodarona entre 3 meses e 4 anos (média 2 anos). Nenhum doente tinha sido previamente tratado para hipertiroidismo, osteoporose ou massa óssea reduzida. Também a história prévia de fracturas de fragilidade e de sintomas de fractura vertebral foram excluídos quer nos doentes quer nos controlos. Todos os doentes e controlos fizeram uma avaliação clínica completa e calculou-se o IMC (kg/m<sup>2</sup>). Em ambos os grupos, a DMO (g/cm<sup>2</sup>) na coluna lombar (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), no fémur (colo e total), no rádio distal (1/3 ou 33%) e no corpo inteiro, assim como a composição corporal incluindo as massas gorda e magra totais do corpo (Kg) foram estudados por DXA utilizando o densitómetro QDR Discovery W (Hologic Inc.) da Clínica de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda. (CEDML).

De acordo com as recomendações da ISCD, em ambos os grupos, a DMO foi qualificada pelo Z-score ou pelo T-score mais baixo obtido na coluna lombar, na anca e no rádio distal (1/3 ou 33%) em osteoporose, massa óssea reduzida e massa óssea normal. (Schousboe JT 2013)

O TBS obteve-se pela análise das variações cinza de exames DXA da coluna lombar, com recurso ao método de variograma, e utilizando o *software* TBS iNsight™ 3.0.2.0 version, Medimaps Group, Mérignac, France. (Bousson V 2012)

As imagens laterais da coluna toracolombar obtidas por DXA (VFA) foram usadas para detectar fracturas vertebrais, que por sua vez foram classificadas pelo Método Semiquantitativo de Genant em tipo (cunha, bicôncava e esmagamento) e gravidade (% de deformidade). Este método combina a visualização qualitativa da coluna vertebral com a avaliação quantitativa morfométrica da altura de cada corpo vertebral em 6 pontos. (Genant HK 1993)

Para confirmar a presença de fracturas vertebrais, todos os homens efectuaram uma radiografia da coluna vertebral (em projecções frontal e lateral) no mesmo dia ou nos 7 dias seguintes; as radiografias convencionais foram imagens electrónicas produzidas por equipamento digital de raios X e foram visualizadas utilizando uma estação de elevada resolução para imagiologia médica. Essas imagens foram avaliadas por um imagiologista e nos casos em que havia desacordo, um segundo imagiologista foi consultado, tendo apenas os casos positivos sido considerados nos resultados.

Colheitas de sangue em jejum foram efectuadas para avaliação de hemograma e parâmetros bioquímicos, função tiroideia, metabolismo fosfocálcico e estudo hormonal básico. Doseamentos séricos de osteocalcina foram ainda efectuados.

- Todos os doentes deram o seu consentimento informado, de acordo com o protocolo aprovado pelo comité de ética da instituição e baseado na declaração de Helsínquia.

- **Métodos Estatísticos:** foi usado o programa *Statgraphics Centurion XVI* versão 16.1.07.01. As variáveis estudadas são apresentadas descritivamente pela média  $\pm$  desvio padrão. As correlações entre variáveis foram realizadas por testes de correlação de Pearson e testes de regressão múltipla. As significâncias das diferenças entre médias foram obtidas com recurso a análise de variância a *um factor* e *Multifactoria* Anova. A comparação de proporções foi efectuada com o Teste do Chi-Quadrado. O Teste Exacto de Fisher foi usado para comparar as diferenças entre proporções quando o número de eventos era demasiado pequeno. O P inferior a 0,05 foi considerado como limite de significância estatística.

## Resultados

As médias de idade, estatura, IMC e ambas as massas gorda e magra corporais totais foram semelhantes nos 2 grupos (Quadro 1).

Relativamente ao TBS não encontramos diferenças significativas entre os 2 grupos (Quadro 2).

**Quadro 1-** Médias ( $\pm$ DP) dos dados antrométricos e dos dados bioquímicos nos grupos do hipertireoidismo e controlo.

<b>GRUPOS</b> <b>Variáveis</b>	<b>CONTROLO</b> n=13	<b>HIPERTIROIDISMO</b> n=13	<b>P</b>
<b>Idade</b> <i>anos</i>	<b>53,2</b> ( $\pm$ 11,1)	<b>52,9</b> ( $\pm$ 11,1)	DNS
<b>Peso</b> <i>kg</i>	<b>87,8</b> ( $\pm$ 12,9)	<b>84,9</b> ( $\pm$ 9,0)	DNS
<b>Estatura</b> <i>m</i>	<b>1,72</b> ( $\pm$ 0,05)	<b>1,73</b> ( $\pm$ 0,08)	DNS
<b>IMC</b> <i>kg/m<sup>2</sup></i>	<b>29,4</b> ( $\pm$ 3,4)	<b>28,4</b> ( $\pm$ 3,5)	DNS
<b>TSH</b> $\mu$ U/ml	<b>1,68</b> ( $\pm$ 0,6)	<b>0,14</b> ( $\pm$ 0,1)	0,000
<b>T4 livre</b> ng/dl	<b>1,17</b> ( $\pm$ 0,2)	<b>1,47</b> ( $\pm$ 0,4)	DNS
<b>T3 livre</b> pg/ml	<b>3,25</b> ( $\pm$ 0,3)	<b>3,53</b> ( $\pm$ 0,5)	DNS
<b>Cálcio</b> mg/dl	<b>9,25</b> ( $\pm$ 0,4)	<b>9,59</b> ( $\pm$ 0,3)	DNS
<b>Fósforo</b> mg/dl	<b>3,11</b> ( $\pm$ 0,4)	<b>3,30</b> ( $\pm$ 0,4)	DNS
<b>PTHi</b> ng/ml	<b>54,72</b> ( $\pm$ 20,6)	<b>46,5</b> ( $\pm$ 26,5)	DNS
<b>Fosfatase alcalina total</b> UI/l	<b>72,33</b> ( $\pm$ 17,3)	<b>80,2</b> ( $\pm$ 19,4)	DNS
<b>Osteocalcina</b> ng/ml	<b>13,86</b> ( $\pm$ 4,1)	<b>21,54</b> ( $\pm$ 12,7)	DNS

DNS= diferença não significativa

No grupo do hipertireoidismo subclínico, a DMO estava diminuída no total do fémur, no colo do fémur e no rádio distal (Quadro 2), enquanto a prevalência de massa óssea reduzida e osteoporose, assim como a prevalência de fracturas tinham tendência para aumentar, apesar de não haver significado estatístico (Quadro 3).

**Quadro 2-** Médias ( $\pm$ DP) da DMO, das massas corporais totais e do TBS nos grupos do hipertireoidismo e controlo.

GRUPOS	CONTROLO n=13	HIPERTIROIDISMO n=13	P
<b>DMO g/cm<sup>2</sup></b>			
<b>L1-L4</b>	<b>1,070</b> ( $\pm$ 0,15)	<b>0,968</b> ( $\pm$ 0,14)	NSD
<b>Colo do fémur</b>	<b>0,893</b> ( $\pm$ 0,11)	<b>0,810</b> ( $\pm$ 0,0)	0,038
<b>Total do fémur</b>	<b>1,050</b> ( $\pm$ 0,09)	<b>0,960</b> ( $\pm$ 0,11)	0,037
<b>Rádio distal (33%)</b>	<b>0,799</b> ( $\pm$ 0,05)	<b>0,749</b> ( $\pm$ 0,08)	0,044
<b>Corpo inteiro</b>	<b>1,267</b> ( $\pm$ 0,12)	<b>1,172</b> ( $\pm$ 0,14)	DNS
<b>TBS L1-L4</b>	<b>1,333</b> ( $\pm$ 0,12)	<b>1,334</b> ( $\pm$ 0,09)	DNS
<b>MASSA MAGRA kg</b>	<b>59,8</b> ( $\pm$ 6,9)	<b>59,5</b> ( $\pm$ 7,8)	DNS
<b>MASSA GORDA kg</b>	<b>24,8</b> ( $\pm$ 7,2)	<b>22,8</b> ( $\pm$ 6,8)	DNS

DNS= diferença não significativa

No grupo do hipertireoidismo as fracturas foram diagnosticadas em 2 casos, simultaneamente pelo VFA e pela radiografia convencional. Relativamente ao grau, apenas se detectaram graus ligeiro e moderado e quanto ao tipo apenas fracturas em cunha, em ambos os grupos. A qualificação da DMO dos 3 homens com fracturas foi: grupo controlo- normal; grupo do hipertireoidismo- DMO reduzida em 1 e osteoporose em 1. Todas as fracturas se localizavam na coluna torácica. No grupo do hipertireoidismo, as médias da idade, da DMO, da TSH e do TBS foram semelhantes nos homens com e sem fracturas.

**Quadro 3-** Qualificação da DMO e número de fracturas vertebrais nos grupos do hipertireoidismo e controlo.

GRUPOS	CONTROLO n=13	HIPERTIROIDISMO n=13	P
<b>QUALIFICAÇÃO DMO</b>			
<b>Normal n (%)</b>	7 (53,8)	4 (30,8)	0,27
<b>Reduzida n (%)</b>	6 (46,2)	7 (53,8)	
<b>Osteoporose n (%)</b>	0 (0)	2 (15,4)	
<b>FRACTURAS VERTEBRAIS n (%)</b>	1 (7,7)	2 (15,4)	0,99

## Discussão

Este estudo realizado numa população masculina com hipertireoidismo subclínico iatrogénico não tratado, com uma média de idade de 52,9 ( $\pm 11,1$ ) anos, encontrou-se uma redução significativa da DMO no osso cortical, nomeadamente no rádio distal, no colo do fémur e no total do fémur. O rádio distal também chamado 33% e rádio 1/3 é uma região do esqueleto em que predomina o osso cortical (cerca de 95%) e pode ser utilizada para qualificar a DMO principalmente quando o fémur e/ou a coluna lombar não podem ser avaliadas ou interpretadas, no hiperparatiroidismo e em doentes muito obesos. (Schousboe JT 2013)

O facto de não se ter encontrado redução significativa da DMO na coluna lombar e no corpo inteiro poderá explicar-se pelo número relativamente reduzido de doentes.

A maior parte dos estudos transversais não mostrou associação entre hipertireoidismo subclínico e alterações da DMO. Alguns dos estudos que existem mostram resultados contraditórios e algumas meta-análises e revisões da literatura parecem apontar para que a variação da massa óssea, nomeadamente em termos de redução, possa não ser significativa no sexo masculino. (Heemstra KA 2006. Baran D 2013)

Os estudos clínicos, nomeadamente sobre DMO e prevalência de fracturas osteoporóticas no hipertireoidismo subclínico iatrogénico em homens, são escassos.

Uma meta-análise de Heemstra e col. em 2006, concluiu que homens e mulheres na pré-menopausa com hipertireoidismo subclínico iatrogénico não parecem ter um risco mais elevado de perda de massa óssea com redução da DMO relativamente a mulheres na pós-menopausa. (Heemstra KA 2006)

O estudo de Garin em que cerca de 1300 homens e mulheres após os 65 anos com hipertireoidismo subclínico endógeno foram seguidos durante 12 anos, não verificou associações com a DMO da coluna lombar ou da anca, nem com o risco de fracturas da anca. (Garin MC 2014)

Um estudo prospectivo em homens idosos (com 65 ou mais anos) seguidos durante 4,6 anos com avaliações da função tiroideia incluindo TSH e T4 livre, não encontrou associação entre hipertireoidismo subclínico endógeno e DMO, contudo valores mais baixos de TSH poderiam associar-se a um risco mais elevado de fractura da anca. (Waring AC 2013)

É de salientar que estes estudos se referem a situações de hipertireoidismo subclínico de etiologia endógena e à luz dos conhecimentos actuais não há certezas se o hipertireoidismo endógeno poderá afectar o esqueleto de maneira diferente do hipertireoidismo subclínico exógeno ou iatrogénico.

Uma meta-análise efectuada especificamente em doentes com carcinoma da tiroide a fazer terapêutica supressiva da TSH, no total 25 estudos sendo 7 longitudinais e 18 transversais, mostrou redução da DMO em 3 de 5 estudos longitudinais e em 3 de 13 estudos transversais, no entanto, devido à grande heterogeneidade e qualidade dos mesmos os autores concluíam existir uma controvérsia relativamente aos efeitos esqueléticos da terapêutica supressiva da TSH em doentes com carcinoma da tiroide, principalmente nas populações idosas e nos homens. (Papaleontiou M 2016)

No nosso estudo, 7 homens estavam medicados com levotiroxina, 4 devido a carcinoma da tiroide e 3 por bócio, estando os restantes 6 medicados com amiodarona por patologia cardíaca. A média da TSH era 0,14 mU/l, portanto a nossa população já apresentava alterações significativas da DMO na anca e no rádio distal apesar de não ter valores demasiadamente suprimidos de TSH.

Neste estudo não encontramos diferenças significativas entre as médias de TBS. Na literatura não há dados sobre este aspecto.

Neste estudo, a prevalência de fracturas no grupo do hipertireoidismo foi 15,4%, não significativo relativamente aos controlos. Em ambos os grupos, a história prévia de traumatismos com fractura e de fracturas patológicas foi absolutamente excluída. Também nenhum dos doentes tinha sintomas musculo-esqueléticos inclusivé na coluna vertebral. Além disso, a radiografia convencional que foi usada para confirmar as fracturas vertebrais detectadas no VFA, consegue distinguir com facilidade um corpo vertebral colapsado por osteoporose ou por metástase, ajudando assim a um diagnóstico mais exacto. Os homens com hipertireoidismo que fracturaram tinham uma média de idade de  $51,7 \pm 2,4$  anos e um valor médio de TSH de  $0,29 \pm 0,03$  mU/l. Um caso tinha bócio e osteoporose e estava medicado com levotiroxina, enquanto o outro tinha hipertireoidismo e massa óssea reduzida e estava medicado com amiodarona.

Relativamente ao risco fracturário (fracturas da anca e vértebras), um estudo mostrou aumento desse risco em homens e mulheres que faziam doses suprafisiológicas de hormona tiroideia, estando esse risco relacionado com a idade e com o grau de supressão da TSH (TSH < 0,1 vs TSH 0,1-0,5 mU/l); esse risco era maior para mulheres na pós-menopausa e com TSH < 0,1 mU/l.

Contudo, esse estudo não avaliou com exactidão a diferença entre hipertiroidismo clínico e subclínico porque não considerou os valores de T4 mas apenas da TSH. (Bauer DC 2001)

Outros estudos efectuados em doentes com hipertiroidismo subclínico mostraram que o risco de fractura era mais elevado em homens idosos e principalmente em mulheres com uma TSH muito suprimida. (Lee JS 2010. Heijckman AC 2005. Turner MR 2011)

Um estudo observacional de cerca de 17 mil doentes com média de idade de 60,3 anos em mulheres e de 61,8 anos em homens tratados cronicamente com hormona tiroideia e seguidos durante 4,5 anos, revelou aumento do risco fracturário cerca de 2 vezes nos que tinham  $TSH < 0,03 \mu U/ml$  e ausência de risco para  $TSH 0,04-0,4 \mu U/ml$ . (Flyn RW 2010)

Portanto, os nossos doentes que fracturaram tinham uma idade inferior e uma TSH mais elevada que a média referida na maior parte dos estudos.

## **Conclusões**

Neste estudo controlado de homens com hipertiroidismo iatrogénico subclínico não tratado, encontrámos uma redução significativa da DMO do osso cortical. Além disso, verificámos uma tendência para aumento da prevalência de osteoporose e de fracturas vertebrais assintomáticas. A microarquitECTURA óssea avaliada pelo TBS não parece estar afectada.

Assim, os resultados deste estudo usando a tecnologia VFA (confirmada por radiografia convencional) sugerem que as alterações da DMO em homens com hipertiroidismo iatrogénico subclínico não tratado podem ser um factor de risco importante para o desenvolvimento de osteoporose e de fracturas vertebrais de fragilidade, colocando-os em risco elevado de novas fracturas incluindo noutras localizações. Assim, sugerimos que os homens tratados com estes fármacos efectuem monitorização de rotina da TSH, da DMO (incluindo no rádio distal) e do VFA.

## Referências

- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 455-67.
- Bousson V, Bergot C, Sutter B et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int* 2012; 23(5): 1489-501.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
- Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA et al. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16: 583-91.
- Baran D. Thyroid Hormone and the Skeleton. In *Osteoporosis*, edn 4, ch 51, pp 1239-1247. Eds Marcus R & Feldman D. Oxford: Elsevier, 2013.
- Garin MC, Arnold AM, Lee JS, Robbins J, Cappola AR. Subclinical thyroid dysfunction and hip fracture and bone mineral density in older adults: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2657-64.
- Waring AC, Harrison S, Fink HA, et al. A prospective study of thyroid function, bone loss, and fractures in older men: the MrOS study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 472-79.
- Papaleontiou M, Hawley ST, Haymart MR. Effect of thyrotropin suppression therapy on bone in thyroid cancer patients. *Oncologist* 2016; 21:165.
- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Int Med* 2001; 134(7): 561-8.
- Lee JS, Buzková P, Fink HA et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1876-83.
- Heijckmann AC, Huijberts MSP, Geusens P et al. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 23-9.
- Turner MR, Camacho X, Fischer HD et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *British Med J* 2011; 342: 1-9.



- Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 186–93.



### **3.6 HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO IATROGÉNICO EM MULHERES NA PRÉ-MENOPAUSA**

#### **Objectivos**

Os objectivos deste trabalho foram avaliar os efeitos do hipertiroidismo subclínico iatrogénico em mulheres na pré-menopausa, sobre a DMO, as massas gorda e magra totais do corpo, a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA e a microarquitectura óssea avaliada por TBS.

#### **Material e Métodos**

Sessenta mulheres na pré-menopausa foram divididas em grupos do hipertiroidismo (n=30) e controlo (n=30). Cada doente foi emparelhada por idade (limites 6-11 meses) e por estatura (limites 1-3 cm) com um indivíduo retirado de uma amostra de indivíduos de consulta de Endocrinologia sem patologias nem medicações com repercussão no metabolismo ósseo. Relativamente à etiologia do hipertiroidismo subclínico, todos os casos estavam medicados com levotiroxina, por bócio nodular em 18 casos e por carcinoma diferenciado da tiroide em 12 casos, com uma duração média de 5 anos. Nenhuma doente tinha sido previamente tratada para osteoporose ou massa óssea reduzida. Também a história prévia de fracturas de fragilidade e de sintomas de fractura vertebral foram excluídos quer nas doentes quer nos controlos. Todas as doentes e controlos fizeram uma avaliação clínica completa e calculou-se o IMC (kg/m<sup>2</sup>). Em ambos os grupos, a DMO (g/cm<sup>2</sup>) na coluna lombar (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), no fémur (colo e total), no rádio distal (1/3 ou 33%) e no corpo inteiro, assim como a composição corporal incluindo as massas gorda e magra totais do corpo (Kg) foram estudados por DXA utilizando o densitómetro QDR Discovery W (Hologic Inc.) da Clínica de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda. (CEDML).

De acordo com as recomendações da ISCD, em ambos os grupos, a DMO foi qualificada pelo Z-score mais baixo obtido na coluna lombar, no fémur e no rádio distal (1/3 ou 33%) em osteoporose, massa óssea reduzida e massa óssea normal. (Schousboe JT 2013)

Os valores de TBS obtiveram-se pelo cálculo da análise das variações cinza de exames DXA da coluna lombar, com recurso ao método de variograma, e

utilizando o *software* TBS iNsight™ 3.0.2.0 version, Medimaps Group, Mérignac, France. (Bousson V 2012)

As imagens laterais da coluna toracolombar obtidas por DXA (VFA) foram usadas para detectar fracturas vertebrais, que por sua vez foram classificadas pelo Método Semiquantitativo de Genant em tipo (cunha, bicôncava e esmagamento) e gravidade (% de deformidade). Este método combina a visualização qualitativa da coluna vertebral com a avaliação quantitativa morfométrica da altura de cada corpo vertebral em 6 pontos. (Genant HK 1993)

Para confirmar a presença de fracturas vertebrais, todas as doentes efectuaram uma radiografia da coluna vertebral (em projecções frontal e lateral) no mesmo dia ou nos 7 dias seguintes; as radiografias convencionais foram imagens electrónicas produzidas por equipamento digital de raios X e foram visualizadas utilizando uma estação de elevada resolução para imagiologia médica. Essas imagens foram avaliadas por um imagiologista e nos casos em que havia desacordo, um segundo imagiologista foi consultado, tendo apenas os casos positivos sido considerados nos resultados.

Colheitas de sangue em jejum foram efectuadas para avaliação de hemograma e parâmetros bioquímicos, função tiroideia, metabolismo fosfocálcico e estudo hormonal básico. Efectuou-se ainda doseamentos séricos de osteocalcina.

- Todas as doentes deram o seu consentimento informado, de acordo com o protocolo aprovado pelo comité de ética da instituição e baseado na declaração de Helsínquia.

- **Métodos Estatísticos:** foi usado o programa *Statgraphics Centurion XVI* versão 16.1.07.01. As variáveis estudadas são apresentadas descritivamente pela média  $\pm$  desvio padrão. As correlações entre variáveis foram realizadas por testes de correlação de Pearson e testes de regressão múltipla. As significâncias das diferenças entre médias foram obtidas com recurso a análise de variância a *um factor* e *Multifactoria* Anova. A comparação de proporções foi efectuada com o Teste do Chi-Quadrado. O Teste Exacto de Fisher foi usado para comparar as diferenças entre proporções quando o número de eventos era demasiado pequeno. O P inferior a 0,05 foi considerado como limite de significância estatística.

## Resultados

As médias de idade, peso, estatura e IMC foram semelhantes nos 2 grupos (Quadro 1).

**Quadro 1-** Médias ( $\pm$ DP) dos dados antropométricos e dos dados bioquímicos nos grupos do hipertireoidismo e controlo.

<b>Variáveis</b>	<b>GRUPOS</b>	<b>CONTROLO</b> n=30	<b>HIPERTIROIDISMO</b> n=30	<b>P</b>
<b>Idade anos</b>		<b>42,9</b> ( $\pm 6,3$ )	<b>43,1</b> ( $\pm 6,3$ )	DNS
<b>Peso kg</b>		<b>74,4</b> ( $\pm 17,4$ )	<b>68,6</b> ( $\pm 12,5$ )	DNS
<b>Estatura m</b>		<b>1,60</b> ( $\pm 0,05$ )	<b>1,60</b> ( $\pm 0,05$ )	DNS
<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>		<b>28,9</b> ( $\pm 6,4$ )	<b>26,6</b> ( $\pm 4,8$ )	DNS
<b>TSH <math>\mu</math>U/ml</b>		<b>1,67</b> ( $\pm 0,8$ )	<b>0,13</b> ( $\pm 0,1$ )	0,000
<b>T4 livre ng/dl</b>		<b>1,13</b> ( $\pm 0,4$ )	<b>1,52</b> ( $\pm 0,4$ )	0,000
<b>T3 livre pg/ml</b>		<b>3,16</b> ( $\pm 0,4$ )	<b>3,3</b> ( $\pm 0,6$ )	DNS
<b>Cálcio mg/dl</b>		<b>9,31</b> ( $\pm 0,3$ )	<b>9,1</b> ( $\pm 0,7$ )	DNS
<b>Fósforo mg/dl</b>		<b>3,47</b> ( $\pm 0,4$ )	<b>3,7</b> ( $\pm 1,3$ )	DNS
<b>Fosfatase alcalina total UI/l</b>		<b>68,86</b> ( $\pm 23,7$ )	<b>61,87</b> ( $\pm 16,9$ )	DNS
<b>PTHi pg/ml</b>		<b>42,16</b> ( $\pm 18,7$ )	<b>33,69</b> ( $\pm 18,5$ )	DNS
<b>Osteocalcina ng/ml</b>		<b>10,48</b> ( $\pm 6,1$ )	<b>9,83</b> ( $\pm 8,5$ )	DNS

DNS= diferença não significativa

No grupo do hipertireoidismo, a média e a mediana do tempo de tratamento com levotiroxina foram, respectivamente,  $5,3 \pm 5,9$  e 3,0 (1-24) anos.

No grupo do hipertireoidismo subclínico, as médias da DMO nos vários locais do esqueleto, bem como as médias das massas magra e gorda corporais totais apresentavam tendência para a diminuição (Quadros 1 e 2).

**Quadro 2-** Médias ( $\pm$ DP) da DMO, das massas corporais totais e do TBS nos grupos do hipertireoidismo e controlo.

<b>GRUPOS</b>	<b>CONTROLO</b> n=30	<b>HIPERTIROIDISMO</b> n=30	<b>P</b>
<b>DMO g/cm<sup>2</sup></b> <b>L1-L4</b>	<b>1,063</b> ( $\pm$ 0,13)	<b>1,036</b> ( $\pm$ 0,17)	DNS
<b>Colo do fémur</b>	<b>0,864</b> ( $\pm$ 0,14)	<b>0,835</b> ( $\pm$ 0,15)	DNS
<b>Total do fémur</b>	<b>0,961</b> ( $\pm$ 0,14)	<b>0,940</b> ( $\pm$ 0,14)	DNS
<b>Rádio distal (33%)</b>	<b>0,692</b> ( $\pm$ 0,05)	<b>0,695</b> ( $\pm$ 0,05)	DNS
<b>Corpo inteiro</b>	<b>1,138</b> ( $\pm$ 0,09)	<b>1,136</b> ( $\pm$ 0,11)	DNS
<b>TBS L1-L4</b>	<b>1,422</b> ( $\pm$ 0,06)	<b>1,435</b> ( $\pm$ 0,07)	DNS
<b>MASSA MAGRA kg</b>	<b>44,2</b> ( $\pm$ 6,7)	<b>41,6</b> ( $\pm$ 9,3)	DNS
<b>MASSA GORDA kg</b>	<b>29,6</b> ( $\pm$ 11,4)	<b>26,8</b> ( $\pm$ 9,4)	DNS

DNS= diferença não significativa

As prevalências de massa óssea reduzida e osteoporose foram semelhantes ao grupo controlo, mas a prevalência de fracturas estava aumentada atingindo quase a significância (Quadro 3). No grupo do hipertireoidismo as fracturas foram diagnosticadas em 5 casos, simultaneamente pelo VFA e pela radiografia convencional. Relativamente ao grau, apenas se detectaram grau ligeiro e grau moderado e quanto ao tipo apenas fracturas em cunha e esmagamento.

A qualificação da DMO das 5 mulheres com fracturas foi: DMO normal em 4 e DMO reduzida em 1. Em três casos as fracturas localizavam-se na coluna torácica e em dois casos na coluna lombar. Relativamente ao TBS não encontramos diferenças significativas entre os 2 grupos (Quadro 2);

No grupo do hipertireoidismo, as médias da idade, da DMO, da TSH e do TBS foram semelhantes nas mulheres com e sem fracturas.

**Quadro 3-** Qualificação da DMO e número de fracturas vertebrais nos grupos do hipertiroidismo e controlo.

GRUPOS	CONTROLO n=30	HIPERTIROIDISMO n=30	P
<b>QUALIFICAÇÃO DMO</b>			
<b>Normal</b> n (%)	20 (66,7)	19 (63,4)	0,79
<b>Reduzida</b> n (%)	10 (33,3)	11 (36,6)	
<b>Osteoporose</b> n (%)	0 (0)	0 (0)	
<b>FRACTURAS VERTEBRAIS</b> n (%)	0 (0)	5 (16,7)	0,052

Quando comparámos as mulheres com carcinoma diferenciado da tiroide (12 casos) com as mulheres com bócio (18 casos), não encontrámos diferenças significativas em nenhum dos parâmetros antropométricos, de composição corporal, do TBS, da TSH nem da prevalência de fracturas.

## Discussão

Este estudo efectuado numa população feminina antes da menopausa com hipertiroidismo subclínico iatrogénico por levotiroxina com duração média de 5 anos e com uma média de TSH de 0,13  $\mu$ U/ml mostrou reduções da DMO em todos os segmentos corporais estudados mas sem atingir significância estatística relativamente a uma população controlo. Também não se verificou aumento da prevalência de osteoporose nem de massa óssea reduzida nessa população.

Os estudos em doentes com hipertiroidismo subclínico iatrogénico mostram resultados contraditórios relativamente à repercussão sobre a DMO, principalmente devido a diferenças nas populações estudadas e nos métodos usados para tal. (Paul TL 1988. Papaleontiou M 2016. Tauchmanova L 2004)

Contudo, algumas meta-análises e revisões da literatura sugerem que a perda de massa óssea possa não ser significativa nas mulheres com hipertiroidismo subclínico iatrogénico antes da menopausa. (Baran D 2013)

Uma meta-análise de Heemstra e col. concluiu que homens e mulheres na pré-menopausa com hipertiroidismo subclínico iatrogénico não parecem ter

um risco mais elevado de diminuição da DMO relativamente a mulheres na pós-menopausa. (Heemstra KA 2006)

Outra meta-análise de Faber e col. mostrou que mulheres antes da menopausa medicadas com hormona tiroideia durante cerca de 8,5 anos e com TSH inferior ao valor de referência tinham uma redução média da DMO de 2,7%, correspondendo a cerca de 0,3% de redução de DMO por ano, o que foi considerado não significativo. (Faber J 1994)

Alguns autores advogam como explicação para a não significância estatística da perda de massa óssea nas mulheres antes da menopausa relativamente às mulheres após a menopausa o provável papel protector dos estrogénios, que talvez antagonizem o impacto negativo da TSH suprimida sobre o osso. (Schneider DL 1994). Contudo, não há estudos comparativos que comprovem essa suposição.

Um estudo de Tauchmanova e col. revelou redução da DMO em mulheres antes da menopausa com hipertiroidismo subclínico mas de etiologia endógena. (Tauchmanová L 2004)

No nosso estudo também não encontramos diferenças significativas entre as médias da fosfatase alcalina total nem da osteocalcina. A maior parte dos estudos que incluem marcadores de remodelação óssea são efectuados em mulheres na pós-menopausa, e apesar de terem resultados contraditórios, sugerem elevações nessas mulheres mas não em mulheres na pré-menopausa. (Ross DS 1991. Loviselli A 1997. Mikosch P 2003)

Neste estudo também não encontramos diferenças entre as médias de TBS. Não existem dados da literatura relativamente a este aspecto.

Relativamente à prevalência de fracturas, neste estudo ela foi de 16,7% no grupo do hipertiroidismo, quase atingindo a significância estatística. A história prévia de traumatismos e de fracturas patológicas foi absolutamente excluída em ambos os grupos. Também nenhuma das doentes tinha sintomas musculo-esqueléticos inclusivé na coluna vertebral. Além disso, a radiografia convencional que foi usada para confirmar as fracturas vertebrais detectadas no VFA, consegue distinguir com facilidade um corpo vertebral colapsado por osteoporose ou por outra causa, ajudando assim a um diagnóstico mais exacto.

No hipertiroidismo subclínico iatrogénico o risco fracturário parece estar aumentado em todas as idades quer em homens quer em mulheres. Tal risco parece relacionar-se com a idade (sendo maior após a menopausa) e com o



grau de supressão da TSH; valores de TSH  $< 0,1$  mU/l em comparação com valores entre 0,1 e 0,5 mU/l conferem maior risco; no entanto, mulheres que fazem terapêutica com tiroxina para o hipotireoidismo mas que mantêm valores normais de TSH, não têm risco aumentado de fracturas. (Bauer DC 2001)

Outros estudos efectuados em doentes com hipertireoidismo subclínico iatrogénico também mostraram que o risco de fractura era mais elevado em homens idosos e principalmente em mulheres com uma TSH muito suprimida. (Heijckman AC 2005. Turner MR 2011)

Um estudo prospectivo em homens e mulheres com uma média de idade de  $48 \pm 14$  anos com carcinoma diferenciado da tiroide tratados com tiroxina em dose supressiva da TSH mostrou um risco aumentado de osteoporose e ausência de benefício sobre a recidiva tumoral, pelo que os autores sugeriam uma re-avaliação do tratamento supressivo da TSH nessas situações. (Wang LY 2015)

A principal crítica a estes estudos é que não foi possível ter a certeza do tempo nem do grau de supressão da TSH, nomeadamente se os doentes se mantiveram em hipertireoidismo subclínico ou se terão existido períodos de hipertireoidismo clínico.

De qualquer forma, actualmente, considera-se que a terapêutica supressiva da TSH nos carcinomas diferenciados da tiroide deverá manter valores de TSH entre 0,1 e 0,5  $\mu$ U/ml nos carcinomas de intermédio e baixo risco e apenas nos de alto risco se advoga TSH  $< 0,1$   $\mu$ U/ml. (Haugen BR 2016)

Neste estudo, o grupo das doentes com hipertireoidismo e com fracturas tinha uma média de idade de  $45,9 \pm 6,1$  anos e uma média de TSH de  $0,08 \pm 0,01$   $\mu$ U/ml. Portanto o número de fracturas encontrado neste grupo pode considerar-se elevado tendo em conta a idade mas não o grau de supressão da TSH.

São praticamente inexistentes os estudos que demonstrem diferenças entre hipertireoidismo subclínico iatrogénico e hipertireoidismo subclínico de causa endógena relativamente às repercussões sobre a DMO, sobre a composição corporal ou sobre o TBS. Apesar de no nosso estudo todas as mulheres estarem medicadas com levotiroxina e portanto terem hipertireoidismo subclínico iatrogénico, quando comparámos as mulheres com carcinoma diferenciado da tiroide com as mulheres com bócio, não encontrámos diferenças significativas em nenhum dos parâmetros quer antropométricos, quer de composição corporal (incluindo a DMO), quer do TBS, quer da TSH.

A relevância deste estudo está no facto de ser efectuado numa população de mulheres na pré-menopausa sem qualquer intervenção terapêutica sobre o metabolismo ósseo e se ter verificado existirem fracturas vertebrais silenciosas, apesar de não haver reduções significativas de DMO nem do TBS relativamente aos controlos. Tal é um factor de risco para subsequentes fracturas osteoporóticas no restante esqueleto. No entanto, estudos futuros com populações femininas de maior dimensão, com grupos de diferentes faixas etárias, serão importantes para melhor compreender a doença óssea do hipertiróidismo subclínico iatrogénico.

## **Conclusões**

Neste estudo controlado de mulheres na pré-menopausa com hipertiróidismo subclínico iatrogénico, não se observaram alterações significativas das massas gorda e magra corporais totais nem da DMO nos vários locais do esqueleto, apesar da tendência para redução desses parâmetros em comparação com o grupo controlo. Também não se detectou aumento da prevalência de osteoporose ou de massa óssea reduzida, assim como de alterações da microarquitetura óssea avaliadas pelo TBS. A prevalência de fracturas vertebrais silenciosas avaliadas por VFA e confirmadas por radiografia convencional estava aumentada, quase atingindo significado estatístico. Assim, será importante nas mulheres na pré-menopausa a efectuar tratamento com hormona tiroideia vigiar os valores de TSH evitando a sua supressão, monitorizar a DMO e pesquisar a presença de fracturas vertebrais.

## Referências

- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 455-67.
- Bousson V, Bergot C, Sutter B et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int* 2012; 23(5): 1489–501.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137–48.
- Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM. Long-term L-thyroxine is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3137-41.
- Papaleontiou M, Hawley ST, Haymart MR. Effect of Thyrotropin Suppression Therapy on Bone in Thyroid Cancer Patients. *Oncologist* 2016; 21:165.
- Tauchmanová L, Nuzzo V, Del Puente A, et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas*. 2004; 48:299–306.
- Baran D. Thyroid Hormone and the Skeleton. In *Osteoporosis*, edn 4, ch 51, pp 1239-1247. Eds Marcus R & Feldman D. Oxford: Elsevier, 2013.
- Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA et al. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16: 583-91.
- Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130(4): 350–6.
- Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994; 271(16): 1245–9.
- Ross DS, Ardisson LJ, Nussbaum SR, Meskell MJ. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:507.
- Loviselli A, Mastinu R, Rizzolo E, et al. Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hyperthyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid* 1997; 7:561.
- Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R, et al. Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment. *Thyroid* 2003; 13:347.

- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Int Med* 2001; 134(7): 561-8.
- Heijckmann AC, Huijberts MSP, Geusens P et al. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 23–9.
- Turner MR, Camacho X, Fischer HD et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *British Med J* 2011; 342: 1-9.
- Wang LY, Smith AW, Palmer FL et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 300–7.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association (ATA) management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: ATA management guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.

### **3.7 HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO IATROGÉNICO EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA**

#### **Objectivos**

Os objectivos deste trabalho foram avaliar os efeitos do hipertiroidismo subclínico iatrogénico em mulheres pós-menopausa, sobre a DMO, a composição corporal nomeadamente as massas gorda e magra corporais totais, a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA e a microarquitectura óssea avaliada por TBS.

#### **Material e Métodos**

Oitenta mulheres na pós-menopausa foram divididas em grupos do hipertiroidismo (n=40) e controlo (n=40). Cada doente foi emparelhada por idade (limites 6-11 meses) e por estatura (limites 1-3 cm) com um indivíduo retirado de uma amostra de indivíduos de consulta de Endocrinologia sem patologias nem medicações com repercussão no metabolismo ósseo. Relativamente à etiologia do hipertiroidismo subclínico, todos os casos estavam medicados com levotiroxina, por bócio nodular em 28 casos e por carcinoma diferenciado da tiroide em 12 casos.

Nenhuma doente tinha sido previamente tratada para osteoporose ou massa óssea reduzida. Também a história prévia de fracturas de fragilidade e de sintomas de fractura vertebral foram excluídos quer nos doentes quer nos controlos. Todos os doentes e controlos fizeram uma avaliação clínica completa e calculou-se o IMC (kg/m<sup>2</sup>). Em ambos os grupos, a DMO (g/cm<sup>2</sup>) na coluna lombar (L<sub>1</sub>-L<sub>4</sub>), no fémur (colo e total), no rádio distal (1/3 ou 33%) e no corpo inteiro, assim como a composição corporal incluindo as massas gorda e magra totais do corpo (Kg) foram estudados por DXA utilizando o densitómetro QDR Discovery W (Hologic Inc.) da Clínica de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda. (CEDML).

De acordo com as recomendações da ISCD, em ambos os grupos, a DMO foi qualificada pelo T-score mais baixo obtido na coluna lombar, no fémur e no rádio distal (1/3 ou 33%) em osteoporose, massa óssea reduzida e massa óssea normal. (Schousboe JT 2013)

O TBS obteve-se pelo cálculo da análise das variações cinza de exames DXA da coluna lombar, com recurso ao método de variograma, e utilizando o *software* TBS iNsight<sup>TM</sup> 3.0.2.0 version, Medimaps Group, Mérignac, France. (Bousson V. 2012)

Efectuou-se a qualificação do TBS em: superior ou igual a 1,310- TBS correspondendo a microarquitectura óssea normal e de risco fracturário baixo; entre 1,230 e 1,310- TBS correspondendo a microarquitectura óssea parcialmente degradada e de risco fracturário médio; inferior ou igual a 1,230- TBS correspondendo a microarquitectura óssea degradada e de risco fracturário elevado. (McClosky EV 2016. Medimaps Group 2016. Silva BC 2014)

Relativamente ao TBS os casos analisados foram 40 no grupo do hipertiroidismo e 39 no grupo controlo devido a perda de 1 caso por problema informático.

As imagens laterais da coluna toracolombar obtidas por DXA (VFA) foram usadas para detectar fracturas vertebrais, que por sua vez foram classificadas pelo Método Semiquantitativo de Genant em tipo (cunha, bicôncava e esmagamento) e gravidade (% de deformidade). Este método combina a visualização qualitativa da coluna vertebral com a avaliação quantitativa morfométrica da altura de cada corpo vertebral em 6 pontos. (Genant HK 1993)

Para confirmar a presença de fracturas vertebrais, todos os doentes efectuaram uma radiografia da coluna vertebral (em projecções frontal e lateral) no mesmo dia ou nos 7 dias seguintes; as radiografias convencionais foram imagens electrónicas produzidas por equipamento digital de raios X e foram visualizadas utilizando uma estação de elevada resolução para imagiologia médica. Essas imagens foram avaliadas por um imagiologista e nos casos em que havia desacordo, um segundo imagiologista foi consultado, tendo apenas os casos positivos sido considerados nos resultados.

Colheitas de sangue em jejum foram efectuadas para avaliação de hemograma e parâmetros bioquímicos, função tiroideia, metabolismo fosfocálcico e estudo hormonal básico. Efectuou-se ainda doseamentos séricos de fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e CTX.

- Todos os doentes deram o seu consentimento informado, de acordo com o protocolo aprovado pelo comité de ética da instituição e baseado na declaração de Helsínquia.

- **Métodos Estatísticos:** foi usado o programa *Statgraphics Centurion XVI* versão 16.1.07.01. As variáveis estudadas são apresentadas descritivamente pela média  $\pm$  desvio padrão. As correlações entre variáveis foram realizadas por testes de correlação de Pearson e testes de regressão múltipla. As significâncias das diferenças entre médias foram obtidas com recurso a análise de variância a *um factor* e *Multifactoria* Anova. A comparação de proporções foi efectuada com o Teste do Chi-Quadrado. O Teste Exacto de Fisher foi usado para comparar as diferenças entre proporções quando o

número de eventos era demasiado pequeno. O P inferior a 0,05 foi considerado como limite de significância estatística.

## Resultados

As médias de idade, peso, estatura e IMC foram semelhantes nos 2 grupos (Quadro 1).

No grupo do hipertireoidismo, a média e a mediana do tempo de tratamento com levotiroxina foram, respectivamente,  $5,7 \pm 6,7$  e 2,0 (0,5-30) anos.

O marcador de reabsorção óssea CTX estava significativamente mais elevado no grupo do hipertireoidismo (Quadro 1).

**Quadro 1-** Médias ( $\pm$ DP) dos dados clínicos, antropométricos e bioquímicos nos grupos do hipertireoidismo e controlo.

<b>GRUPOS</b> <b>Variáveis</b>	<b>CONTROLO</b> n=40	<b>HIPERTIROIDISMO</b> n=40	<b>P</b>
<b>Idade anos</b>	<b>65,5</b> ( $\pm 8,9$ )	<b>65,6</b> ( $\pm 9,0$ )	DNS
<b>Tempo de menopausa anos</b>	<b>17,8</b> ( $\pm 10,7$ )	<b>16,4</b> ( $\pm 10,0$ )	DNS
<b>Peso kg</b>	<b>69,4</b> ( $\pm 10,3$ )	<b>68,9</b> ( $\pm 9,7$ )	DNS
<b>Estatura m</b>	<b>1,55</b> ( $\pm 0,05$ )	<b>1,55</b> ( $\pm 0,05$ )	DNS
<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>	<b>28,9</b> ( $\pm 3,9$ )	<b>28,8</b> ( $\pm 4,1$ )	DNS
<b>TSH <math>\mu</math>U/ml</b>	<b>1,99</b> ( $\pm 0,9$ )	<b>0,10</b> ( $\pm 0,1$ )	0,000
<b>T4 livre ng/dl</b>	<b>1,19</b> ( $\pm 0,2$ )	<b>1,53</b> ( $\pm 0,3$ )	DNS
<b>T3 livre pg/ml</b>	<b>3,29</b> ( $\pm 0,4$ )	<b>3,29</b> ( $\pm 0,6$ )	DNS
<b>Cálcio mg/dl</b>	<b>9,39</b> ( $\pm 0,4$ )	<b>9,46</b> ( $\pm 0,7$ )	DNS
<b>Fósforo mg/dl</b>	<b>3,45</b> ( $\pm 0,4$ )	<b>3,47</b> ( $\pm 0,6$ )	DNS
<b>Fosfatase alcalina total UI/l</b>	<b>67,31</b> ( $\pm 16,9$ )	<b>73,60</b> ( $\pm 20,0$ )	DNS
<b>PTHi pg/ml</b>	<b>49,93</b> ( $\pm 22,2$ )	<b>56,60</b> ( $\pm 24,3$ )	DNS
<b>CTX ng/ml</b>	<b>0,25</b> ( $\pm 0,14$ )	<b>0,48</b> ( $\pm 0,24$ )	0,0064
<b>Osteocalcina ng/ml</b>	<b>12,3</b> ( $\pm 7,4$ )	<b>14,3</b> ( $\pm 9,7$ )	DNS
<b>Fosfatase alcalina óssea mcg/l</b>	<b>16,8</b> ( $\pm 7,1$ )	<b>15,0</b> ( $\pm 5,4$ )	DNS

DNS= diferença não significativa

No grupo do hipertireoidismo subclínico, as médias da DMO nos vários locais do esqueleto, bem como as médias das massas magra e gorda totais corporais apresentavam tendência para a diminuição (Quadro 2).

Relativamente ao TBS não encontramos diferenças significativas entre os 2 grupos (Quadro 2).

**Quadro 2-** Médias ( $\pm$ DP) da DMO, das massas corporais totais e do TBS nos grupos do hipertireoidismo e controlo.

<b>GRUPOS</b>	<b>CONTROLO</b> n=40	<b>HIPERTIROIDISMO</b> n=40	<b>P</b>
<b>DMO g/cm<sup>2</sup></b>			
<b>L1-L4</b>	<b>0,923 (<math>\pm</math>0,13)</b>	<b>0,923 (<math>\pm</math>0,14)</b>	DNS
<b>Colo do fémur</b>	<b>0,757 (<math>\pm</math>0,10)</b>	<b>0,724 (<math>\pm</math>0,09)</b>	DNS
<b>Total do fémur</b>	<b>0,890 (<math>\pm</math>0,12)</b>	<b>0,861 (<math>\pm</math>0,10)</b>	DNS
<b>Rádio distal (33%)</b>	<b>0,631 (<math>\pm</math>0,05)</b>	<b>0,618 (<math>\pm</math>0,07)</b>	DNS
<b>Corpo inteiro</b>	<b>1,059 (<math>\pm</math>0,08)</b>	<b>1,052 (<math>\pm</math>0,09)</b>	DNS
<b>TBS L1-L4</b>	<b>1,340 (<math>\pm</math>0,08)</b>	<b>1,318 (<math>\pm</math>0,10)</b>	DNS
<b>MASSA MAGRA kg</b>	<b>40,6 (<math>\pm</math>4,5)</b>	<b>38,4 (<math>\pm</math>4,5)</b>	DNS
<b>MASSA GORDA kg</b>	<b>27,7 (<math>\pm</math>6,9)</b>	<b>28,8 (<math>\pm</math>6,2)</b>	DNS

DNS= diferença não significativa

No grupo do hipertireoidismo subclínico, a prevalência de massa óssea reduzida e de osteoporose foi semelhante ao grupo controlo, mas a prevalência de fracturas estava aumentada quase atingindo a significância estatística (Quadro 3). Nesse grupo as fracturas foram diagnosticadas em 12 casos (30%), de grau ligeiro e grau moderado e de tipos cunha e esmagamento. A qualificação da DMO das 12 mulheres com hipertireoidismo e com fracturas foi: DMO normal em 3, DMO reduzida em 5 e osteoporose em 4. As fracturas localizavam-se na coluna torácica em todos os casos excepto numa doente.



**Quadro 3-** Qualificação da DMO e número de fracturas vertebrais nos grupos do hipertiroidismo e controlo.

GRUPOS	CONTROLO n=40	HIPERTIROIDISMO n=40	P
<b>QUALIFICAÇÃO DMO</b>			
Normal n (%)	11 (27,5)	7 (17,5)	0,14
Reduzida n (%)	24 (60)	21 (52,5)	
Osteoporose n (%)	5 (12,5)	12 (30)	
<b>FRACTURAS VERTEBRAIS</b> n (%)	5 (12,5)	12 (30)	0,056

No grupo do hipertiroidismo subclínico, quando comparámos mulheres com e sem fracturas, as médias da DMO nos vários locais do esqueleto, da TSH, do TBS e do tempo de menopausa foram semelhantes. Contudo, as médias da idade (com fracturas  $70,6 \pm 6,4$  anos vs sem fracturas  $63,7 \pm 9,2$  anos,  $P=0,0159$ ) (Figura 1) e do tempo de tratamento com hormona tiroideia (com fracturas  $10,5 \pm 10,3$  anos vs sem fracturas  $4,0 \pm 3,7$  anos,  $P= 0,006$ ) (Figura 2) foram significativamente maiores no subgrupo com fracturas. A média da TSH nas mulheres com hipertiroidismo e com fracturas foi  $0,08 \pm 0,01$  mU/l.

Figura 1- Idade em mulheres com e sem fracturas no grupo do hipertiroidismo

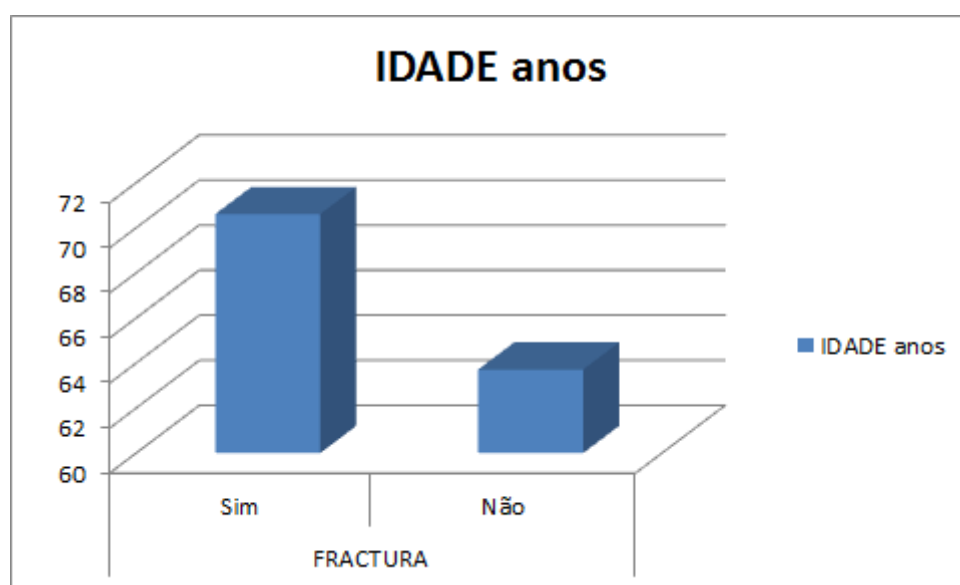
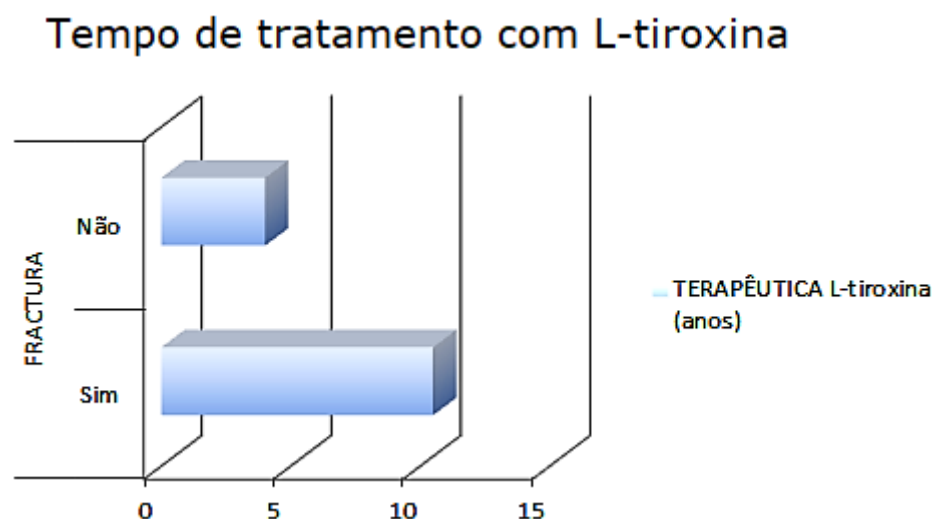


Figura 2- Tempo de tratamento com levotiroxina em mulheres com e sem fracturas no grupo do hipertireoidismo



No grupo do hipertireoidismo, encontramos correlações significativas do TBS com a DMO da coluna lombar, do colo do fêmur, do corpo inteiro e do rádio distal e também com a massa gorda.

Quando se efectuou a qualificação do TBS e se avaliou a prevalência de fracturas em cada um dos 3 subgrupos para o grupo controlo e para o grupo do hipertireoidismo, não se encontraram diferenças significativas, apesar de existirem mais casos de microarquitetura óssea parcialmente degradada e de fracturas no grupo do hipertireoidismo (Quadros 4 e 5).

**Quadro 4** – Qualificação do TBS em 3 subgrupos e número de indivíduos dos grupos controlo e hipertireoidismo em cada subgrupo.

GRUPOS	CONTROLO n=39	HIPERTIROIDISMO n=40	P
<b>Classificação da microarquitetura óssea por TBS</b>			0,30
Normal n (%)	25 (64,1)	20 (48,8)	
Parcialmente degradada n (%)	9 (23,1)	16 (39,0)	
Degradada n (%)	5 (12,8)	5 (12,2)	

Quando comparámos a DMO entre os 3 subgrupos de TBS, encontrámos diferenças significativas entre os subgrupos normal e microarquitECTURA óssea parcialmente degradada e apenas para a coluna lombar ( $P= 0,0475$ ).

**Quadro 5** – Prevalência de fracturas em cada subgrupo de qualificação do TBS nos grupos controlo e hipertiroidismo.

GRUPOS	CONTROLO n=39	HIPERTIROIDISMO n=40	P
<b>Classificação da microarquitECTURA óssea por TBS</b>			
Normal n (%)	2 (5,1)	6 (14,6)	0,62
Parcialmente degradada n (%)	3 (7,7)	4 (9,8)	
Degradada n (%)	0 (0)	2 (4,9)	

Quando comparámos as mulheres com carcinoma diferenciado da tiroide (n=12) com as mulheres com bócio (n=28), não encontrámos diferenças significativas nas médias da idade, dos parâmetros de composição corporal, da TSH, do TBS, do tempo de menopausa, do tempo de tratamento com tiroxina, nem da prevalência de fracturas.

## Discussão

Neste estudo de um grupo de mulheres na pós-menopausa com hipertiroidismo subclínico iatrogénico por tiroxina não encontrámos alterações significativas da DMO apesar de haver uma tendência para a diminuição da mesma no grupo do hipertiroidismo relativamente ao grupo controlo.

Os estudos sobre DMO no hipertiroidismo subclínico têm revelado resultados contraditórios, ou apontando para reduções ou apontando para ausência de efeitos; no entanto, esses estudos não são comparáveis pois são muito heterogénios devido a múltiplos factores interferentes nomeadamente a etnia, a ingestão diária de cálcio, o grau de actividade física, o grau de supressão da TSH, a ausência de avaliação das hormonas tiroideias e

portanto a exclusão de hipertiroidismo clínico e ainda amostras com pequeno número de doentes. (Paul TL 1988. Papaleontiou M 2016)

Algumas meta-análises e revisões da literatura apontam para que a perda de massa óssea possa ser significativa nos locais do esqueleto habitualmente estudados (coluna lombar, fémur e rádio distal), em mulheres com hipertiroidismo subclínico iatrogénico que estejam na pós-menopausa. (Heemstra KA 2006. Baran D 2013)

A meta-análise de Heemstra e col. concluiu que as mulheres após a menopausa com hipertiroidismo subclínico iatrogénico parecem ter um risco mais elevado de diminuição da DMO relativamente aos homens e a mulheres na pré-menopausa. (Heemstra KA 2006)

Um estudo de 26 mulheres na pós-menopausa do Reino Unido tratadas durante 8 anos com tiroxina em dose supressiva não revelou efeitos sobre a DMO, enquanto outro estudo de 46 mulheres asiáticas também na pós-menopausa encontrou reduções da DMO em vários locais do esqueleto. (Franklin JA 1992. Kung AW 1996)

Outro estudo prospectivo de 1 ano em 93 mulheres com carcinoma diferenciado da tiroide a fazer tiroxina em dose supressiva da TSH encontrou uma perda acelerada de massa óssea nas mulheres na pós-menopausa mas apenas no período de pós-operatório da tiroidectomia. (Kim MK 2015)

Uma meta-análise efectuada especificamente em doentes com carcinoma da tiroide a fazer terapêutica supressiva da TSH, no total 25 estudos sendo 7 longitudinais e 18 transversais, mostrou diminuição da DMO em 3 de 5 estudos longitudinais e em 3 de 13 estudos transversais, no entanto, devido à grande heterogeneidade e qualidade dos estudos os autores concluíam existir uma controvérsia relativamente aos efeitos da terapêutica supressiva da TSH sobre o esqueleto em doentes com carcinoma da tiroide, principalmente nas populações idosas e nos homens. (Papaleontiou M 2016)

A principal crítica a todos estes estudos é que não é possível ter a certeza do tempo nem do grau de supressão da TSH, nomeadamente se os doentes se mantiveram em hipertiroidismo subclínico ou se terão existido períodos de hipertiroidismo clínico e por quanto tempo.

Neste estudo não encontrámos diferenças significativas nas médias de fosfatase alcalina óssea nem de osteocalcina, mas o CTX estava significativamente mais elevado no grupo do hipertiroidismo subclínico.

A maioria dos estudos que existem para avaliar os marcadores de remodelação óssea foram realizados em doentes com carcinoma diferenciado da tiroide a efectuar tratamento com hormona tiroideia em dose supressiva da TSH e revelaram resultados contraditórios: ou aumento (El Hadidy HM 2011. Karner I 2005) ou ausência de alteração (Lee MY 2014. Reverter JL 2005) de ambos os marcadores de formação e de reabsorção óssea. A maior parte dos estudos efectuados em mulheres na pós-menopausa com hipertiroidismo subclínico iatrogénico sugerem elevações dos marcadores de formação e de reabsorção óssea. (Ross DS 1991. Loviselli A 1997. Mikosch P 2003). O facto de termos encontrado significância estatística apenas para o CTX poderá dever-se ao número de doentes.

Neste estudo, encontramos 12 (30%) mulheres com fracturas vertebrais assintomáticas no grupo do hipertiroidismo e 5 (12,5%) no grupo controlo, tendo a diferença atingido quase a significância estatística ( $P=0,056$ ). Em ambos os grupos, a história prévia de traumatismos e de fracturas patológicas foi absolutamente excluída. Também nenhuma das doentes tinha sintomas musculoesqueléticos inclusivé na coluna vertebral. Além disso, a radiografia convencional que foi usada para confirmar as fracturas vertebrais detectadas no VFA consegue distinguir com facilidade um corpo vertebral colapsado por osteoporose ou por outra causa, ajudando assim a um diagnóstico mais exacto.

Quando comparámos mulheres com e sem fracturas no grupo do hipertiroidismo, as médias do TBS, da DMO nos vários locais do esqueleto, do tempo de menopausa e da TSH ( $0,08 \pm 0,01$  mU/l) foram semelhantes. Contudo, as médias da idade (com fracturas  $70,6 \pm 6,4$  anos vs sem fracturas  $63,7 \pm 9,2$  anos,  $P=0,0159$ ) e do tempo de tratamento com hormona tiroideia (com fracturas  $10,5 \pm 10,3$  anos vs sem fracturas  $4,0 \pm 3,7$  anos,  $P=0,006$ ) foram significativamente maiores no grupo das mulheres com fracturas.

A literatura aponta para que no hipertiroidismo subclínico iatrogénico o risco fracturário esteja aumentado em todas as idades quer em homens quer em mulheres. Portanto os dados encontrados no nosso estudo são semelhantes aos descritos na literatura.

Um estudo de Bauer mostrou aumento do risco de fracturas da anca e de fracturas vertebrais em homens e mulheres com hipertiroidismo que faziam doses suprafisiológicas de hormona tiroideia, estando esse risco relacionado com a idade e com o grau de supressão da TSH: o risco era maior nas mulheres após a menopausa e com  $TSH < 0,1$  mU/l por comparação com TSH entre 0,1 e 0,5 mU/l. Contudo, este estudo não avaliou com exactidão

a diferença entre hipertireoidismo clínico e subclínico porque não considerou os valores de T4 mas apenas de TSH. (Bauer DC 2001)

Um estudo observacional de cerca de 17 mil doentes com média de idades 60,3 anos em mulheres e 61,8 anos em homens, tratados cronicamente com hormona tiroideia e seguidos durante 4,5 anos, revelou aumento do risco fracturário cerca de 2 vezes nos que tinham TSH  $< 0,03$  mU/l e ausência de risco para TSH entre 0,04 e 0,4 mU/l. (Flynn RW 2010)

Outros estudos efectuados em doentes com hipertireoidismo subclínico iatrogénico também mostraram que o risco de fractura era mais elevado principalmente em mulheres com uma TSH muito suprimida. (Heijckman AC 2005; Turner MR 2011)

Um estudo prospectivo mais recente, em doentes com carcinoma diferenciado da tiroide de baixo risco tratados com tiroxina em dose supressiva da TSH mostrou um risco aumentado de osteoporose na ausência de benefício sobre a recidiva tumoral, sugerindo que se deveria fazer uma re-avaliação do tratamento com tiroxina nessas situações. (Wang LY 2015)

De qualquer forma, actualmente, considera-se que a terapêutica supressiva da TSH nos carcinomas diferenciados da tiroide deverá manter valores de TSH entre 0,1 e 0,5  $\mu$ U/ml na maior parte dos carcinomas de intermédio e baixo risco e apenas nos de alto risco se advoga TSH  $< 0,1$   $\mu$ U/ml. (Haugen BR 2016)

No nosso estudo, e apesar de todos os casos de hipertireoidismo terem uma etiologia exógena (iatrogenia), quando comparámos as mulheres com carcinoma diferenciado da tiroide com as mulheres com bócio não encontrámos diferenças significativas em nenhum dos parâmetros quer antropométricos, quer de composição corporal, quer de TBS, quer analíticos quer de prevalência de fracturas. São praticamente inexistentes os estudos que mostrem se há diferenças entre hipertireoidismo subclínico iatrogénico e hipertireoidismo subclínico de causa endógena relativamente às repercussões sobre a DMO, sobre o TBS ou sobre o risco fracturário.

Neste estudo, os valores de TBS no grupo do hipertireoidismo eram tendencialmente inferiores aos do grupo controlo, mas sem significância estatística. Quando fizemos a qualificação do TBS em 3 subgrupos, encontrou-se no grupo do hipertireoidismo uma tendência a microestrutura óssea parcialmente degradada e a fracturas, mas sem significado estatístico.

## **Conclusões**

Neste estudo controlado de mulheres após a menopausa com hipertireoidismo subclínico iatrogénico e sem qualquer intervenção terapêutica sobre o metabolismo ósseo, não encontramos alterações significativas das massas gorda e magra totais do corpo nem da DMO em todos os locais do esqueleto estudados, embora todas estivessem reduzidas relativamente ao grupo controlo. Também não encontramos aumento da prevalência de osteoporose ou de massa óssea reduzida, nem alterações da microarquitetura óssea avaliada pelo TBS. Contudo, a remodelação óssea estava já significativamente aumentada e a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas detectadas por VFA e confirmadas por radiografia convencional mostrava uma tendência para o aumento, principalmente nas mulheres mais idosas e que fizeram tratamento com hormona tiroideia durante mais tempo. Assim, será importante nas mulheres após a menopausa a efectuar tratamento com hormona tiroideia vigiar o tempo dessa terapêutica, vigiar os valores de TSH, monitorizar a DMO e pesquisar a presença de fracturas vertebrais.

Estudos futuros com populações femininas de maior dimensão, com grupos de diferentes faixas etárias, serão importantes para melhor compreender a doença óssea do hipertireoidismo subclínico iatrogénico.

## Referências

- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP et al. Executive Summary of the 2013 ISCD Position Development Conference on Bone Densitometry. *J Clin Densitom* 2013; 16(4): 455-67.
- Bousson V, Bergot C, Sutter B et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporos Int* 2012; 23(5): 1489–501.
- McClosky EV, Odén A, Harvey NC et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31(5): 940-8.
- Medimaps Group. 2016 TBS Reference Curves.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular Bone Score: A Noninvasive Analytical Method Based Upon the DXA Image. *J Bone Miner Res* 2014; 29(3): 518–30.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137–48.
- Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM. Long-term L-thyroxine is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3137-41.
- Papaleontiou M, Hawley ST, Haymart MR. Effect of Thyrotropin Suppression Therapy on Bone in Thyroid Cancer Patients. *Oncologist* 2016; 21:165.
- Heemstra KA, Hamdy NA, Romijn JA et al. The effects of thyrotropin-suppressive therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2006; 16: 583-91.
- Baran D. Thyroid Hormone and the Skeleton. In *Osteoporosis*, edn 4, ch 51, pp 1239-1247. Eds Marcus R & Feldman D. Oxford: Elsevier, 2013.
- Franklyn JA, Betteridge J, Daykin J et al. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992; 340: 9–13.
- Kung AW, Yeung SS. Prevention of bone loss induced by thyroxine suppressive therapy in postmenopausal women: the effect of calcium and calcitonin. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1232–6.



- Kim MK, Yun KJ, Kim MH, et al. The effects of thyrotropin-suppressing therapy on bone metabolism in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Bone* 2015; 71: 101–5.
- El Hadidy HM, Ghonaim M, El Gawad SSh et al. Impact of severity, duration, and etiology of hyperthyroidism on bone turnover markers and bone mineral density in men. *BMC Endocr Disord* 2011; 11: 2-7.
- Karner I, Hrgović Z, Sijanović S et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res* 2005; 10: 480–8.
- Lee MY, Park JH, Bae KS et al. Bone mineral density and bone turnover markers in patients on long-term suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res* 2014; 86: 55–60.
- Reverter JL, Holgado S, Alonso N et al. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 973–81.
- Ross DS, Ardisson LJ, Nussbaum SR et al. Serum osteocalcin in patients taking L-thyroxine who have subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 507.
- Loviselli A, Mastinu R, Rizzolo E et al. Circulating telopeptide type I is a peripheral marker of thyroid hormone action in hyperthyroidism and during levothyroxine suppressive therapy. *Thyroid* 1997; 7: 561.
- Mikosch P, Obermayer-Pietsch B, Jost R et al. Bone metabolism in patients with differentiated thyroid carcinoma receiving suppressive levothyroxine treatment. *Thyroid* 2003; 13: 347.
- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Int Med* 2001; 134(7): 561-8.
- Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 186–93.
- Heijckmann AC, Huijberts MSP, Geusens P et al. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 23–9.

- Turner MR, Camacho X, Fischer HD et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *British Med J* 2011; 342: 1-9.
- Wang LY, Smith AW, Palmer FL et al. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015; 25: 300–7.
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association (ATA) management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: ATA management guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133.

## CONCLUSÕES GERAIS DA TESE E CONSIDERAÇÕES FUTURAS

Os resultados deste trabalho, que incluíram um total de 446 indivíduos (223 doentes e 223 controlos), mostram que doentes com hipertireoidismo clínico e subclínico ainda sem tratamento instituído para hipertireoidismo nem para alterações da massa óssea, já apresentam algumas repercussões negativas sobre o esqueleto, nomeadamente redução da densidade mineral óssea, alterações da microarquitetura óssea com redução da qualidade do osso identificadas por TBS, e ainda um aumento da prevalência de fracturas vertebrais assintomáticas identificadas por VFA.

-No **Hipertireoidismo Clínico** detectaram-se:

-Em homens com menos de 50 anos, diminuição significativa da massa magra e da DMO na coluna lombar, no colo do fémur, no total do fémur e no corpo inteiro; aumento significativo da prevalência de massa óssea reduzida (54,1%) e de osteoporose (16,7%); a prevalência de fracturas vertebrais assintomáticas foi 25%.

-Em homens com mais de 50 anos, diminuição significativa da massa magra e da DMO no rádio distal; aumento significativo da fosfatase alcalina total, da osteocalcina e do CTX; aumento significativo da prevalência de massa óssea reduzida (48,8%) e de osteoporose (29,3%) e de fracturas vertebrais assintomáticas (24,4%); na doença de Graves encontrou-se menor massa magra em relação ao bócio tóxico.

-Em mulheres na pré-menopausa, diminuição significativa da massa magra, da DMO no colo do fémur, no total do fémur e no corpo inteiro; aumento significativo da fosfatase alcalina total e da osteocalcina; aumento significativo da prevalência de fracturas vertebrais assintomáticas (20%); diminuição significativa do TBS mas dentro do limiar de microarquitetura óssea normal; a prevalência de DMO reduzida foi 42,5%; a prevalência de osteoporose foi 5%.

-Em mulheres na pós-menopausa, diminuição significativa da DMO em todos os locais do esqueleto; aumento significativo da prevalência de massa óssea reduzida (42,9%) e de osteoporose (45,7%) e de fracturas vertebrais assintomáticas (42,9%); aumento significativo da fosfatase alcalina total; DMO em todos os locais do esqueleto avaliados significativamente mais

baixa nos grupos de TBS correspondentes a microarquitetura óssea parcialmente degradada e degradada vs o normal; na doença de Graves a DMO na coluna lombar foi significativamente mais baixa do que no bócio tóxico.

-No **Hipertiroidismo Subclínico Iatrogénico** detectaram-se:

-Em homens, diminuição significativa da DMO no colo do fémur, no total do fémur e no rádio distal; a prevalência de massa óssea reduzida foi 53,8%, de osteoporose foi 15,4% e de fracturas vertebrais assintomáticas foi 15,4%.

-Em mulheres na pré-menopausa, a prevalência de DMO reduzida foi 36,6%, de osteoporose foi 0% e de fracturas vertebrais assintomáticas foi 16,7%.

-Em mulheres na pós-menopausa, CTX significativamente aumentado; a prevalência de DMO reduzida foi 52,5%, de osteoporose foi 30% e de fracturas vertebrais assintomáticas foi 30%. Nas mulheres com fracturas a idade e o tempo de tratamento com hormona tiroideia foi maior.

**-Relativamente à tentativa de estabelecer um valor limite da DMO para o qual exista maior risco de fracturas vertebrais, podemos concluir que:**

-Nos homens com menos de 50 anos com hipertiroidismo clínico e com fracturas vertebrais silenciosas a média da DMO do corpo inteiro era  $1,066 \pm 0,04 \text{ cm/m}^2$  vs  $1,192 \pm 0,02 \text{ cm/m}^2$  para os que não fracturaram ( $P=0,0047$ ), portanto, muito provavelmente este valor será o valor limite de DMO para o qual existe maior risco de fractura vertebral e portanto o valor a partir do qual poderão ocorrer fracturas vertebrais.

-Nas mulheres na pré-menopausa com hipertiroidismo clínico e com fracturas vertebrais silenciosas a média da DMO da coluna lombar era  $0,902 \pm 0,1 \text{ cm/m}^2$  vs  $1,025 \pm 0,1 \text{ cm/m}^2$  para as que não fracturaram ( $P=0,0124$ ), portanto, muito provavelmente este valor será o valor limite de DMO para o qual existe maior risco de fractura vertebral e portanto o valor a partir do qual poderão ocorrer fracturas vertebrais.

Nos restantes grupos, não foi possível definir um limiar de DMO para o qual haja maior risco de fracturas vertebrais, por ausência de significância estatística.

-No futuro, será importante estudar o efeito do tratamento do hipertiroidismo sobre todos os factores do metabolismo ósseo, para se avaliar a reversão

completa ou incompleta das alterações encontradas e portanto avaliar se as suas consequências nomeadamente o risco de fracturas osteoporóticas, será minimizado ou reduzido no futuro destes doentes.

-Relativamente ao hipertiroidismo subclínico iatrogénico, o importante será suspender o fármaco caso seja possível ou reduzir a sua dose, principalmente se já existem factores de risco para massa óssea reduzida/osteoporose e para quedas. Isto será importante não apenas para mulheres após a menopausa, mas também para homens onde encontramos reduções significativas da DMO e para mulheres na pré-menopausa onde também encontramos fracturas vertebrais silenciosas.

Não existem estudos prospectivos que avaliem os efeitos a longo prazo do tratamento do hipertiroidismo subclínico, nomeadamente sobre a redução da prevalência de fracturas osteoporóticas.



## **IMPORTÂNCIA CIENTÍFICA E CLÍNICA DA TESE**

- 1 - O trabalho desta tese representa uma investigação clínica original em termos de estudo das repercussões do hipertiroidismo sobre o osso, num total de 446 indivíduos, sendo 223 doentes (dos quais 78 homens) com hipertiroidismo clínico e subclínico e 223 controlos, inclusive tendo recorrido a técnicas pioneiras em Portugal, nomeadamente o VFA e o TBS. Não existem em Portugal nem no estrangeiro, publicações científicas com uma casuística clínica, de estudo caso-controlo contendo um número tão elevado de doentes principalmente homens com estas patologias, ainda sem ter sido instituído um tratamento sobre a doença ou sobre o metabolismo ósseo e sua avaliação em termos de consequências sobre a densidade mineral óssea e a composição corporal avaliadas por DXA, sobre a prevalência de fracturas vertebrais assintomáticas detectadas por VFA e sobre a qualidade óssea avaliada por TBS.
- 2 - Globalmente, encontramos mais alterações da DMO, fracturas vertebrais assintomáticas e alterações da microarquitectura óssea nos grupos de doentes estudados que tinham hipertiroidismo clínico do que nos grupos de doentes estudados que tinham hipertiroidismo subclínico.
- 3 - Embora o osso cortical avaliado por DXA tenha sido o mais afectado nos vários grupos de doentes estudados, o osso trabecular também mostrou alterações principalmente nos grupos de mulheres na pós-menopausa.
- 4 - O hipertiroidismo subclínico iatrogénico não será apenas importante em mulheres na pós-menopausa como aponta a maior parte da literatura actual, mas também em homens nos quais também se observou DMO reduzida.

- 5 - A doença de Graves parece apresentar maior gravidade da doença óssea em mulheres na pós-menopausa, onde se verificou maior perda de massa óssea.
- 6 - Para qualificar a massa óssea, será importante fazer a medição da DMO por DXA não apenas na coluna lombar e no fémur proximal como é de rotina efectuar, mas também no rádio distal, sobretudo nos homens.
- 7 - As alterações da microarquitectura óssea avaliada por TBS apresentaram maior gravidade nas mulheres do que nos homens.
- 8 - Os resultados dos trabalhos desta tese apontam para a importância de avaliar e monitorizar em todos os doentes com hipertiroidismo (quer clínico quer subclínico iatrogénico), a DMO, a presença de fracturas vertebrais e o TBS, para se controlarem os factores de risco para DMO reduzida e para fracturas, não só no momento do diagnóstico da doença mas também no futuro do doente. Inclusivamente, o facto de existirem fracturas vertebrais condicionará o início de tratamento anti-osteoporótico em alguns doentes. Essa atitude irá contribuir para a redução das fracturas osteoporóticas nestas populações, as quais são sem dúvida, um problema mundial de saúde pública em virtude da morbilidade e da mortalidade que acarretam.



## RESUMO

O hipertiroidismo associa-se a complicações cardíacas e ósseas graves e pode ser causado por bócio tóxico, por doença autoimune ou por iatrogenia através da ministração de doses excessivas de hormonas tiroideias para o tratamento do carcinoma diferenciado da tiroide ou de outros fármacos como amiodarona. As complicações ósseas do hipertiroidismo são a osteoporose e as fracturas osteoporóticas.

Os principais objectivos destes estudos foram avaliar,

1º a composição corporal, a densidade mineral óssea (DMO) e as massas corporais totais gorda e magra,

2º a prevalência de fracturas vertebrais silenciosas avaliadas por *Vertebral Fracture Assessment* (VFA), uma técnica recente que utiliza as imagens da coluna toracolombar em projecção lateral obtidas por DXA para diagnosticar fracturas vertebrais silenciosas; é mais cómodo para o doente e usa uma dose baixa de radiação,

3º a qualidade óssea avaliada por *Trabecular Bone Score* (TBS), um índice indirecto da microarquitectura óssea que se obtém da análise das variações cinza das imagens DXA da coluna lombar usando o método do variograma.

em estudos transversais e de caso-controlo de populações portuguesas de 223 doentes com hipertiroidismo clínico (etiologia por bócio tóxico e doença autoimune) e hipertiroidismo subclínico iatrogénico (por amiodarona e por hormona tiroideia doentes com carcinoma da tiróide e bócio) e em 223 indivíduos normais saudáveis (grupo controlo) do mesmo género, nacionalidade e etnia e com idade e estatura semelhantes. Grupos de homens com menos e mais de 50 anos e mulheres na pré e na pós-menopausa com hipertiroidismo não tratado foram seleccionados da Consulta de Endocrinologia.

Para confirmar as fracturas, todos os doentes efectuaram radiografia simples da coluna lombar (em projecções frontal e lateral) no mesmo dia ou alguns dias depois e que foi avaliado por um imagiologista. Nalguns casos em que havia dúvidas foi consultado um segundo imagiologista.

Todos os doentes e controlos deram o consentimento informado, de acordo com o protocolo aprovado pela comissão de ética da instituição e baseado na declaração de Helsínquia.

Foram efectuadas colheitas de sangue em jejum para hemograma, bioquímica, hormonas e marcadores de remodelação óssea, nomeadamente T3 e T4 livres, TSH, fosfatase alcalina óssea, osteocalcina e CTX.

A- No **Hipertiroidismo Clínico** detectaram-se:

-Em homens com menos de 50 anos, diminuição significativa da massa magra e da DMO na coluna lombar, no colo do fémur, no total do fémur e no corpo inteiro. Aumento significativo da prevalência de massa óssea reduzida (54,1%) e de osteoporose (16,7%). A prevalência de fracturas vertebrais assintomáticas foi 25%. Em homens com fracturas vertebrais silenciosas a média da DMO do corpo inteiro era  $1,066 \pm 0,04 \text{ cm/m}^2$  vs.  $1,192 \pm 0,02 \text{ cm/m}^2$  para os que não fracturaram ( $P= 0,0047$ ), portanto, muito provavelmente este valor poderá ser o limite de DMO para o qual existe maior risco de fractura vertebral e portanto o valor a partir do qual poderão ocorrer fracturas vertebrais.

-Em homens com mais de 50 anos, diminuição significativa da massa magra e da DMO no rádio distal; aumento significativo da prevalência de massa óssea reduzida (48,8%), de osteoporose (29,3%) e de fracturas vertebrais assintomáticas (24,4%). Aumento significativo da fosfatase alcalina total, da osteocalcina e do CTX. Na doença de Graves encontrou-se menor massa magra em comparação com o bócio tóxico.

-Em mulheres na pré-menopausa, diminuição significativa da massa magra, da DMO no colo do fémur, no total do fémur e no corpo inteiro; aumento significativo da prevalência de fracturas vertebrais assintomáticas (20%). A prevalência de DMO reduzida foi 42,5% e a prevalência de osteoporose foi 5%; diminuição significativa do TBS mas dentro do limiar de microarquitectura óssea normal. Aumento significativo da fosfatase alcalina total e da osteocalcina. Em mulheres com fracturas vertebrais silenciosas a média da DMO da coluna lombar era  $0,902 \pm 0,1 \text{ cm/m}^2$  vs.  $1,025 \pm 0,1 \text{ cm/m}^2$  para as que não fracturaram ( $P= 0,0124$ ), portanto, muito provavelmente este valor poderá ser o limite de DMO para o qual existe maior risco de fractura vertebral e portanto o valor a partir do qual poderão ocorrer fracturas vertebrais.

-Em mulheres na pós-menopausa, diminuição significativa da DMO em todos os locais do esqueleto; aumento significativo da prevalência de massa óssea reduzida (42,9%) e osteoporose (45,7%) e de fracturas vertebrais assintomáticas (42,9%). Na doença de Graves a DMO na coluna lombar foi significativamente mais baixa do que no bócio tóxico. A DMO em todos os locais do esqueleto avaliados foi significativamente inferior nos grupos de

TBS correspondentes a microarquitECTURA óssea parcialmente degradada e degradada. A fosfatase alcalina total estava significativamente aumentada.

**B- No Hipertiroidismo Subclínico Iatrogénico** detectaram-se:

-Em homens, diminuição significativa da DMO no colo do fémur, no total do fémur e no rádio distal. A prevalência de massa óssea reduzida foi 53,8%, de osteoporose 15,4% e de fracturas vertebrais assintomáticas 15,4%.

-Em mulheres na pré-menopausa, a prevalência de DMO reduzida foi 36,6% e de fracturas vertebrais assintomáticas 13,3%.

-Em mulheres na pós-menopausa, a prevalência de DMO reduzida foi 52,5%, de osteoporose 30% e de fracturas vertebrais assintomáticas 30%. Nas mulheres com fracturas a idade e o tempo de tratamento com hormona tiroideia foi maior. O CTX estava significativamente aumentado.

## CONCLUSÕES

No hipertiroidismo, os estudos de VFA e de TBS são muito escassos. Esta investigação clínica, original, sobre as consequências ósseas do hipertiroidismo foi realizada com técnicas pioneiras em Portugal como o VFA e o TBS. Em Portugal e no estrangeiro, não existem publicações científicas de estudos caso-controlo sobre as consequências ósseas (DMO, prevalência de fracturas vertebrais silenciosas e TBS) do hipertiroidismo clínico e subclínico com um número tão elevado de doentes ainda sem tratamento instituído, principalmente do sexo masculino. Além disso, nenhum doente tinha feito qualquer tratamento sobre o metabolismo ósseo.

Globalmente, encontramos mais alterações da DMO, fracturas vertebrais assintomáticas e alterações da microarquitECTURA óssea nos grupos de doentes estudados e que tinham hipertiroidismo clínico do que nos grupos de doentes estudados e que tinham hipertiroidismo subclínico.

Embora o osso cortical avaliado por DXA tenha sido o mais afectado nos vários grupos de doentes estudados, o osso trabecular também mostrou alterações principalmente nos grupos de mulheres na pós-menopausa.

O hipertiroidismo subclínico iatrogénico não será apenas importante em mulheres na pós-menopausa como aponta a maior parte da literatura actual, mas também em homens e em mulheres na pré-menopausa nos quais também se observaram DMO reduzida e fracturas vertebrais assintomáticas.

A doença de Graves parece apresentar maior gravidade da doença óssea em mulheres na pós-menopausa, onde se verificou maior perda de massa óssea.

Para qualificar a massa óssea, será importante fazer a medição da DMO por DXA não apenas na coluna lombar e no fémur proximal como é de rotina efectuar, mas também no rádio distal, sobretudo nos indivíduos do sexo masculino.

As alterações da microarquitectura óssea avaliada por TBS apresentaram maior gravidade nas mulheres do que nos homens.

Os resultados dos trabalhos desta tese apontam para a importância de avaliar e monitorizar em todos os doentes com hipertiroidismo (quer clínico quer subclínico iatrogénico), a DMO, a presença de fracturas vertebrais e o TBS, para se controlarem os factores de risco para DMO reduzida e para fracturas, não só no momento do diagnóstico da doença mas também no futuro do doente. Inclusivamente, o facto de existirem fracturas vertebrais condicionará o início de tratamento anti-osteoporótico em alguns doentes. Essa atitude irá contribuir para a redução das fracturas osteoporóticas nestas populações, as quais são sem dúvida, um problema mundial de saúde pública, pelas morbilidade e mortalidade associadas.

## ABSTRACT

Hyperthyroidism is associated with severe heart and bone complications and may be caused by a toxic goiter, an autoimmune disease or iatrogenic through the ministration of excessive doses of thyroid hormones for the treatment of differentiated thyroid cancer or others like amiodarone.

The bone complications of hyperthyroidism are osteoporosis and the osteoporotic fractures. The principal aims of these studies were to evaluate in cross-sectional and case-control study models,

1. the body composition, the bone mineral density (BMD) and the total fat and lean body masses,
2. the prevalence of silent vertebral fractures detected by *Vertebral Fracture Assessment* (VFA), a recent technic that uses the lateral toracolumbar spine images of DXA scans also to diagnose silent vertebral fractures; it is more comfortable for the patient and with low radiation dose,
3. the bone quality assessed by the *Trabecular Bone Score* (TBS), an indirect index of bone microarchitecture, obtained by the gray variations of lumbar spine DXA images using the variogram method,

in Portuguese populations of 223 patients with clinical hyperthyroidism (etiology by toxic nodular goiter and autoimmune disease) and iatrogenic subclinical hyperthyroidism (by amiodarone and thyroid hormone in thyroid cancer and goiter) and in 223 healthy and normal individuals (control group) of the same gender, nationality and ethnicity and with similar age and stature. Groups of men aged less and more than 50 years, premenopausal and postmenopausal women with non-treated hyperthyroidism were selected from the Endocrinology Outpatient Clinic.

To confirm the fractures, all patients had thoracolumbar spine X-ray (on frontal and lateral projections) on the same day or within a few days, which was reviewed by one radiologist. In a few instances where there was disagreement, a second radiologist was consulted.

All patients and controls gave their informed consent, according to the approved protocol by the ethic committee of the institution and based on Helsinki declaration.

Fasting blood samples were collected for measurement of serum chemistries and blood counts, hormones and bone markers, namely free T3, free T4, TSH, bone alkaline phosphatase, osteocalcin and beta-crosslaps (CTX).

#### **A- In Clinical Hyperthyroidism we found**

*In men aged less than 50 years*, significant decreases in the lean mass and in lumbar spine, femoral neck and all body BMD. Significant increase in the prevalence of reduced bone mass (54.1%) and osteoporosis (16.7%). The prevalence of silent vertebral fractures was 25%. In men with silent vertebral fractures, the mean total body BMD was  $1.066 \pm 0.04 \text{ cm/m}^2$  vs  $1.192 \pm 0.02 \text{ cm/m}^2$  as compared with those without fractures ( $P= 0.0047$ ), so, this will probably be the limit BMD value for the occurrence of vertebral fractures.

*In men aged more than 50 years*, significant reductions in the lean mass and distal radius BMD. Significant increase in the prevalence of reduced BMD (48.8%), osteoporosis (29.3%) and silent vertebral fractures (24.4%). Total alkaline phosphatase, osteocalcin e and beta-crosslaps (CTX) were significantly increased; in Graves's disease we found less total body lean mass than in toxic goiter.

*In premenopausal women*, we detected significant decreases in the lean mass and at the hip and whole body BMD, and significant increases in the prevalence of silent vertebral fractures (20%). The prevalence of reduced BMD was 42.5% and of osteoporosis was 5%. TBS was significant reduced but within the normal bone microarchitecture limits. Both total alkaline phosphatase and osteocalcin were significantly increased. In women with silent vertebral fractures, the mean lumbar spine BMD was  $0.902 \pm 0.1 \text{ cm/m}^2$  vs  $1.025 \pm 0.1 \text{ cm/m}^2$  as compared with those without fractures ( $P= 0.0124$ ); so, this will probably be the limit BMD value for the occurrence of vertebral fractures.

*In postmenopausal women*, significant reductions in all skeletal regions BMD and significant increases in the prevalence of reduced bone mass (42.9%), osteoporosis (45.7%) and silent vertebral fractures (42.9%). Lumbar spine BMD was significantly lower in Graves's disease than in toxic goiter. BMD was significantly reduced in all skeletal regions of the TBS class groups classified as degraded and partially degraded bone microarchitecture. Significant increase in the total alkaline phosphatase.

#### **B- In Subclinical Iatrogenic Hyperthyroidism we found**

*In men*, significant decrease BMD at the hip and distal radius; the prevalence of reduced BMD was 53.8%, of osteoporosis 15.4% and of silent vertebral fractures 15.4%.

*In premenopausal women* the prevalence of reduced BMD was 36.6% and of silent vertebral fractures was 16.7%.

*In postmenopausal women*, the prevalence of reduced BMD was 52.5%, of osteoporosis 30% and of silent vertebral fractures 30%. The mean beta-crosslaps (CTX) was significantly increased; the women with fractures, were older and had a longer thyroid hormone treatment duration.

## CONCLUSIONS

In hyperthyroidism, VFA and TBS studies are very scarce. This original clinical investigation about the bone consequences of hyperthyroidism was performed with pioneer techniques in Portugal such as VFA and TBS. In Portugal or abroad, there are no scientific publications of clinical case-control studies about the bone consequences (BMD, prevalence of silent vertebral fractures and TBS) of the clinical and subclinical hyperthyroidism with such large number of patients naïve of treatment, especially men. Moreover, the patients did not have any therapeutic intervention on bone metabolism.

Globally, the clinical hyperthyroidism groups were more affected in terms of reduced BMD, increase in the prevalence of silent vertebral fractures and of degraded bone microarchitecture than the subclinical hyperthyroidism groups. Despite the cortical bone evaluated by DXA being the most affected in the several studied groups of patients, the trabecular bone also showed changes mostly in the postmenopausal groups. Graves's disease seems to be associated with more severe bone consequences in postmenopausal women, where we found a higher bone loss.

The subclinical iatrogenic hyperthyroidism is important not only in postmenopausal women as the actual worldwide literature indicates, but also in men and in premenopausal women where we found reduced BMD but also silent vertebral fractures.

To quantify the bone mass it will be important to evaluate the BMD by DXA not only at the lumbar spine and femoral neck as it is usual, but also at the distal radius, especially in men.

The changes in bone microarchitecture evaluated by TBS were found to be more severe in women than in men.

The results of this thesis point to the importance of evaluating and monitoring the BMD, the presence of vertebral fractures, the TBS and also to control the clinical risk factors for reduced BMD and osteoporotic

fractures in all patients with both clinical and subclinical iatrogenic hyperthyroidism, not only at the time of diagnosis but also after. Moreover, the existence of osteoporotic vertebral fractures will equate the anti-osteoporotic treatment in some patients. That attitude will contribute to reduce those populations osteoporotic fractures which is a worldwide public health problem.